FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 518

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Paul VILLEMIN

Né le 26 Juillet 1931

à SAULXURES-sur-MOSELOTTE (Vosges)

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ALYMPHOCYTOSE ET RISQUE VACCINAL

Président : M. Julien MARIE, Professeur

Editions COPEDITH, 75, Rue de Flandre - PARIS XIX°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

Nº _

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Paul VILLEMIN

Né le 26 Juillet 1931

à SAULXURES-sur-MOSELOTTE (Vosges)

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ALYMPHOCYTOSE ET RISQUE VACCINAL

Président : M. Julien MARIE, Professeur

Editions COPEDITH, 75, Rue de Flandre - PARIS XIX°

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (B.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545808_0048

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J.-J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
	GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J.-N.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.)
	COTTENOT (Fr.)
	LŒPER (J.) Pr. s. ch.
	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.)
	AUQUIER (L.)
	AUSSANNAIRE (M.)
	BEAUMONT (J.-L.)
	BERNIER (J.-J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CANIVET (J.)
	CARLOTTI (J.)
	CATINAT (J.)
	CHRÉTIEN (J.)
	CLOAREC (M.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	DEBRAY (J.)
	ÉTIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	FUNCK-BRENTANO (J.-L.)
	GRIVAUX (M.)
	HAZARD (J.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAGRUE (G.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NENNA (A.)
	NICK (J.)
	POULET (J.)
	ROYER (P.)
	TCHERDAKOFF (Ph.)
	THIBAULT (Ph.)
	TOURNEUR (R.)
	VILLIAUMEY (J.)
	WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.)
	ALISON (J.)
	CANLORBE (P.)
	GORIN (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	LESTRADET (H.)
	MALLET (R.)
	MANDE (K.)
	MINKOWSKY (A.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	REY (J.)
	RIBIERRE (M.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.)
	DURAND (J.)
	GIRARD (Fr.) m. conf.
	HUGELIN (A.)
	LAURENT (D.)
	SCHERRER (J.) pr. s. ch.
	VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.)
	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.) m. conf.
	MILHAUD (G.)
	PAGÈS (J.-Cl.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch.
	TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.)
	ISRAEL (L.)
	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
	SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.)
	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.)
	LEFEBVRE (J.)
	MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.)
	CERNEA (P.)
	CHAPUT (Mme A.) m. c. agr.
	CREPY (Cl.)
	FLEURY (R.)
	GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	FOUET (P.)
	LABET (R.)
	MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.)
	MOULONGUET (A.)
	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE — BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père,
A ma Mère,

Je leur dois tout.

A mon Epouse,
A mes Enfants,
A mes Beaux-Parents,

En témoignage de mon affection.

A mon Frère, le Docteur Jean VILLEMIN
A ma Soeur, le Docteur Françoise POULIQUEN,

qui m'ont précédé dans la
Profession.

A mes Collègues d'Internat, à mes Amis.

Au Docteur Odile SCHWEISGUTH,
Au Professeur agrégé Daniel ALAGILLE,
Au Docteur Jean CENDRON,

et à tous leurs Collaborateurs,

Je leur dois la vie de mon fils.

A Monsieur le Professeur Julien MARIE,

Professeur de la Chaire de Pédiatrie à la Faculté de Paris,

Médecin des Hôpitaux, Chef de Service à l'Hôpital des Enfants-Malades,

Officier de la Légion d'Honneur,

Médaille de la Santé Publique.

En hommage respectueux pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la Présidence de cette Thèse.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur Jacques VESLOT,

Médecin-Chef du Service de Pédiatrie du Centre
Hospitalier de Versailles,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

En témoignage de reconnaissance pour l'enseignement qu'il m'a prodigué et pour la confiance dont il a bien voulu m'honorer en me confiant ce travail.

A Melle le Professeur agrégé Paulette GAUTHIER-VILLARS,

A M. le Professeur Christian NEZELOF,

A M. le Professeur agrégé Raymond MANDE.

Puissent-ils trouver ici l'expression de ma gratitude pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée dans ce travail.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de la Région de Paris
(Internat) :

Monsieur le Docteur Marcel SEGUIN
Mademoiselle le Docteur Odile SCHWEISGUTH,
Monsieur le Docteur Jean BONNETTE,
Monsieur le Docteur Henri DIRIART
Monsieur le Docteur Jacques VESLOT.

A mes autres Maîtres de la Région de Paris :

Monsieur le Docteur Jacques BAMBERGER,
Monsieur le Docteur André BLANC,
Monsieur le Docteur Jean FAUVET,
Monsieur le Docteur Guy FRITEL,
Monsieur le Docteur Daniel HAMEL,
Monsieur le Docteur Paul JURET,
Monsieur le Docteur Julien PLEY,
Monsieur le Docteur Jean POUJOL,
Monsieur le Docteur Michel ROIDOT.

Que tous trouvent ici l'expression
de ma gratitude pour l'enseigne-
ment que j'ai recueilli auprès d'eux.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris (Externat) :

Monsieur le Professeur Georges BROUET,

Monsieur le Professeur agrégé Jean CANIVET,

Monsieur le Professeur Bernard FEY,

Monsieur le Professeur Maurice KAPLAN,

Monsieur le Professeur Agrégé René KUSS,

Monsieur le Professeur François LEPAGE,

Monsieur le Docteur PIERRE-BOURGEOIS,

Monsieur le Docteur Marcel POUMAILLOUX,

Monsieur le Professeur agrégé Paul RAMBERT,

Monsieur le Docteur Robert-Antoine SCHWOB,

Monsieur le Docteur Henri TETREAU,

Monsieur le Docteur M. THALHEIMER,

Monsieur le Docteur Robert TRICOT.

En hommage respectueux.

Il nous fut donné d'observer, dans le Service de Pédiatrie du Docteur VESLOT, au Centre Hospitalier de Versailles, un nourrisson dont l'étude a conduit vers de très intéressants problèmes de pathologie générale. Nous nous proposons, dans ce travail, d'exposer son histoire et les conclusions auxquelles elle nous a menés.

Nous adopterons le plan suivant :

Page

PREMIERE PARTIE : EXPOSE DES FAITS

1.- Histoire clinique 2
2.- Enquête familiale 6
3.- Constatations d'autopsie 11
4.- Etude bactériologique 14

DEUXIEME PARTIE : LE SYNDROME DE CARENCE IMMUNITAIRE

Introduction 19
1.- Le déficit lymphocytaire 19
2.- L'Agammaglobulinémie : premiers travaux 20
3.- L'Agammaglobulinémie : travaux français 24
4.- L'association Agammaglobulinémie + Alymphocytose 27
5.- L'Alymphocytose pure 32
6.- Le rôle du Thymus : expérimentation animale 33
7.- Le rôle du Thymus : confirmation en clinique humaine 37
8.- Deux points particuliers 39
9.- Synthèse : les 2 grandes formes du Syndrome Congénital de Carence Immunitaire 42
10.- Carence immunitaire et Virus Vaccinal 43
11.- Notre observation à la lumière de ces travaux 47

TROISIEME PARTIE : LA MORTALITE APRES B.C.G.

1.- Mise au point du B.C.G. ; premières expérimentations animales 51
2.- Nouvelles expérimentations ; recherches sur l'homme 55
3.- Les accidents non mortels 58
4.- Les décès non imputables au B.C.G. 59
5.- Les décès succèdant vraiment au B.C.G. 61
6.- Comment expliquer ces décès ? Rôle du Syndrome de carence immunitaire et plus spécialement de l'Alymphocytose 78
7.- Le comportement des Agammaglobulinémiques purs 84
8.- La Bécégite chez les Alymphocytaires 85

QUATRIEME PARTIE : REFLEXIONS, SUGGESTIONS, PERSPECTIVES

1.- Réflexions sur la responsabilité réelle des Vaccins 90
2.- Suggestions pour la politique vaccinale générale 91
3.- Perspectives pour l'Alymphocytose 94

CONCLUSIONS 97

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages cités
Autres ouvrages consultés

PREMIERE PARTIE

EXPOSE DES FAITS

1.- HISTOIRE CLINIQUE

Christophe D... naît le 9 Mai 1964. C'est un premier enfant, la maman âgée de 26 ans ayant fait une fausse-couche d'1 mois en Septembre 1962. Son seul autre antécédent pathologique notable est, à l'âge de 12 ans une varicelle hyperfébrile avec éruption très intense et altération de l'état général. Sa propre mère en avait fait autant.

Le père a également 26 ans ; il a été traité à Versailles puis au Plateau d'Assy pour une Tuberculose pulmonaire cavitaire pendant les dix premiers mois de 1963. Il est régulièrement surveillé depuis et n'a plus jamais été bacillaire.

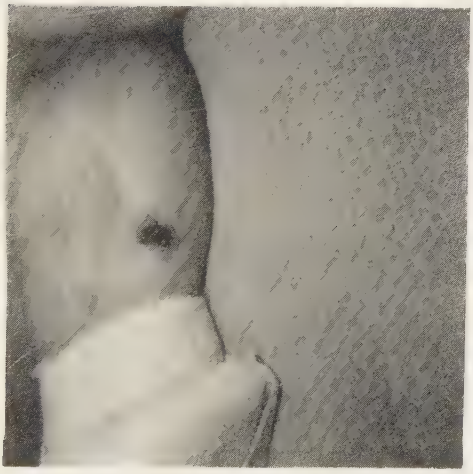
Il n'existe aucune consanguinité entre les parents.

La grossesse s'est déroulée sans incident. Un traitement par la Progestérone a toutefois été institué pendant les cinq premières semaines, peut-être en raison de l'antécédent de fausse-couche. L'accouchement se produit à terme, dans des conditions tout à fait normales. L'enfant crie immédiatement et pèse 3.170 grammes. Il est nourri au sein pendant 4 mois puis au lait en poudre (Guigoz). Une, puis deux bouillies sont introduites dans le régime aux dates normales. Le développement physique et psycho-moteur est très satisfaisant.

Le 26 Juin 1964, étant donné l'antécédent tuberculeux paternel, l'enfant alors âgé de six semaines est vacciné par le B.C.G., par scarifications de 3 cm à la région deltoïdienne gauche. Il est le seul sujet à recevoir ce lot vaccinal. L'état de santé continue à être excellent jusqu'à la fin Septembre. A ce moment, c'est-à-dire à l'âge de 4 mois 1/2, trois mois après le B.C.G. et 15 jours après le sevrage, se déclare une fièvre dont l'explication n'apparaît pas : aucune notion de contage, aucun symptôme d'orientation à des examens cliniques répétés. Une chose étonne néanmoins, c'est l'évolution locale de l'insertion vaccinale : au lieu de l'habituelle saillie rouge ou rosée de chaque trait de scarification, on observe une lésion unique d'allure escharotique, avec formation d'une croûte noirâtre à surface et contour irréguliers, de 7 à 8 mm de diamètre, entourée d'une discrète aréole inflammatoire. Il n'y a aucune adénopathie dans le voisinage, ce qui est également troublant.

Au bout d'une semaine de cette fièvre inexpliquée, dessinant un plateau à 39-40, l'enfant est hospitalisé le 5 Octobre 1964 dans le Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de Versailles. On pratique d'emblée un bilan comportant :

- Un examen clinique qui est tout à fait normal, abstraction faite de cette évolution très particulière de la lésion vaccinale et d'une discrète splénomégalie. L'état général est bien conservé, et d'ailleurs la courbe thermique ne dépasse pas 37°8 les trois premiers jours de l'hospitalisation. Le poids à l'entrée est de 6.650 grs.



Deux aspects de la lésion cutanée vaccinale

- La Numération et formule sanguines révèlent une légère hypochromie, mais surtout une hyperleucocytose à 29.600 avec 63 % de polynucléaires neutrophiles, 25 % de lymphocytes et 12 % de monocytes.
- Les Urines ne contiennent ni albumine, ni sucre, ni acétone ; leur culot est normal et amicrobien.
- La Coproculture ne révèle aucun germe pathogène.
- La Radiographie pulmonaire est normale et cet aspect est confirmé 5 jours plus tard par un second cliché.

Le traitement institué se limite à l'injection intra-musculaire quotidienne de 2 Millions d'unités de Pénicilline.

Au quatrième jour d'hospitalisation, on est surpris de constater que les réactions tuberculiniques pratiquées dès l'admission de l'enfant (Cuti-réaction, Timbre Mérieux et Intra-dermo-réaction à 10 unités) sont négatives. Une Intra-dermo-réaction à 50 unités est alors faite : elle restera tout aussi négative.

Par ailleurs, l'enfant paraissant chaud à certains moments de la journée, et présentant d'autre part un Hémogramme évoquant l'infection on décide de vérifier sa température toutes les 6 heures, puis même toutes les 3 heures : on objective alors une fièvre complètement désarticulée, allant de 36 à 39, 5. Deux Hémocultures sont faites sur Pénicillinase au plus fort de la fièvre : elles restent négatives, en aérobiose comme en anaérobiose. Le séro-diagnostic des Salmonelloses revient également négatif.

Au terme de ces premiers examens, la fièvre était toujours sans explication. Mais l'état général, jusqu'alors bien conservé, se mit à donner des inquiétudes : le 11 Octobre, soit 6 jours après son admission, l'enfant apparaît soudain nettement fatigué, se met à mal boire et présente des selles liquides. Une nouvelle Numération et formule sanguine (faite le 8) confirme l'impression d'une histoire infectieuse : 24.000 leucocytes dont 67 % de polynucléaires neutrophiles. L'enfant est donc mis en perfusion intraveineuse avec 10 Millions d'unités de Pénicilline et 125 mg. de Terramycine, auxquels sont adjoints 300 mg. de Chloramphénicol per os. 2 puis 4 comprimés de Colimycine sont administrés en raison de la diarrhée.

Parallèlement, on reprend avec obstination la recherche d'une explication ; la plupart des investigations restent infructueuses :

- Il n'y a toujours aucun signe clinique de localisation, en dehors de la diarrhée persistante mais amicrobienne.
- On note cependant la présence de quelques éléments congestifs sur la peau thoraco-abdominale, pouvant faire penser à des taches rosées.
- La vitesse de sédimentation est à 20 mm pour la 1ère heure, 45 mm à la 2ème heure, ce qui ne donne aucune orientation diagnostique particulière.
- Un nouveau cliché pulmonaire se montre sans anomalie, tandis que l'examen radioscopique montre une bonne mobilité diaphragmatique et une ombre hépatique normale.
- Le liquide céphalo-rachidien se révèle normal, après un fond d'oeil sans particularité.

- Une nouvelle hémoculture et un nouveau séro-diagnostic de Salmonellose sont négatifs.
- Le tube digestif est exploré par un transit baryté du Grêle, qui est normal.
- On pratique un nouvel examen cyto-bactériologique des urines et une Urographie intraveineuse (on avait eu l'impression d'un empâtement sensible dans le flanc droit); mais tout cela est normal.
- Une recherche de cellules de Hargraves reste infructueuse.
- La moelle osseuse elle-même est vérifiée le 15 octobre. On y trouve :

. Cellules-souches : néant

. Série rouge :

Proérythroblastes	6
Normoblastes basophiles Normoblastes acidophiles	10

. Série granuleuse :

Myéloblastes	1, 5
Promyélocytes	1, 5
Myélocytes neutrophiles	17, 5
Myélocytes acidophiles	2, 5
Métamyélocytes neutrophiles	12
Métamyélocytes acidophiles	0, 5
Polynucléaires neutrophiles	32
Polynucléaires acidophiles	2
Polynucléaires basophiles	0, 05

. Autres cellules blanches :

Lymphocytes	9, 5
Monocytes	2, 5
Plasmocytes	0, 9

. Mégacaryocytes : présence

Ce Myélogramme écartait l'éventualité d'une Hémopathie.

En revanche une hypothèse méritait de retenir l'attention : le contraste entre l'aspect de l'insertion vaccinale et la négativité des tests cutanés (y compris un nouveau timbre posé dans le voisinage immédiat du vaccin,) ainsi que l'allure très particulière de cette lésion suggéraient une défaillance des moyens d'immunité en face du Bacille de Calmette et Guérin lui-même. Une telle hypothèse permettait de comprendre la grave altération de l'état général, l'insuccès de toutes les tentatives visant à prouver une infection banale, et l'inefficacité de la thérapeutique antibiotique pourtant forte et polyvalente mais ne comportant aucune drogue anti-tuberculeuse.

Cette insuffisance immunitaire faisait sa preuve par l'Electrophorèse des Protéines sanguines (15 octobre 1964) : la tache des Gamma-Globulines y était en effet presque complètement absente, tandis qu'on notait une forte proportion d'Alpha-1 et d'Alpha-2-Globulines. Une Immuno-Electrophorèse fut aussitôt demandée pour mieux analyser l'anomalie : on objectiva de la sorte une très forte Hypogammaglobulinémie et une absence complète de Bêta-2-A et Bêta-2-M Globulines.

Par contre le dosage du Complément donnait un résultat normal.

Si la carence immunitaire était ainsi démasquée, en revanche on ne put obtenir du vivant de l'enfant la preuve directe du rôle pathogène du B.C.G. : de multiples cultures et inoculations au cobaye furent en effet pratiquées à partir de produits divers (sang, urines, selles, L.C.R.) mais aucun de ces examens ne révéla le bacille.

Cependant, il parut logique d'adjoindre à des injections répétées de Gamma-Globulines un traitement antibiotique associant 75 mg. d'Isoniazide et 500 mg de Streptomycine par jour. Pour les gamma-Globulines, on injecta la première fois (17 octobre) 3 ml, soit 495 mg , soit 75 mg par kilo ; le 20 et le 23 octobre, furent injectés 7 ml, soit 1.115 mg, soit 175 mg par kilo. Enfin l'enfant reçut deux transfusions de 50 ml de Sang les 15 et 20 octobre.

L'évolution ultérieure fut malheureusement de plus en plus mauvaise: la fièvre resta aussi désarticulée et gagna dans son ensemble un degré, les oscillations se faisant maintenant entre 38 et 40 ; la diarrhée persista , quotidienne; l'enfant but de plus en plus mal et l'état général s'altéra de façon impressionnante.

Le 19 octobre, c'est-à-dire au bout de trois semaines de maladie, dont deux en milieu hospitalier, on note une recrudescence des éléments cutanés congestifs avec prédominance à la face. On est au surlendemain de la première injection de Gamma-globulines, aussi évoque-t-on (à côté de l'hypothèse d'une éruption virale) la possibilité d'une manifestation d'intolérance. Une intra-dermo-réaction est donc faite avec de la Gamma-globuline sur le dos du pied; mais les jours suivants l'éruption s'accroît, se généralise de haut en bas et envahit notamment la zone de ce test, empêchant ainsi toute lecture.

Dans la nuit du 22 au 23 octobre, au maximum de l'éruption, la température chute brusquement et se met à osciller entre 36 et 37 pendant toute la journée du 23 ainsi que du 24. Mais l'état général s'altère de plus en plus, avec aspect très pâle et fatigué, comportement geignard, météorisme abdominal douloureux, diarrhée abondante et refus absolu de boire.

Le 25 survient une dyspnée intense et soudaine. L'examen clinique trouve une crépitation sus-sternale et un syndrome amphorique de l'hémithorax gauche; la radio révèle un Pneumothorax. L'enfant est alors transporté d'urgence à Paris, dans le Service du Professeur FEVRE aux Enfants Malades; il est trachéotomisé dans la nuit en raison d'un important encombrement trachéo-bronchique qui vient aggraver encore la détresse respiratoire. Une ventilation assistée est mise en route par appareil d'Angström.

Mais dans les heures qui suivent, apparaissent d'importantes hémorragies digestives; l'état général décline rapidement et la mort survient le 26 octobre 1964 à 13 heures, à l'âge de 5 mois 1/2, 4 mois après la vaccination, après 4 semaines de maladie.

En résumé cette observation est remarquable, sur le plan clinique, par les points suivants :

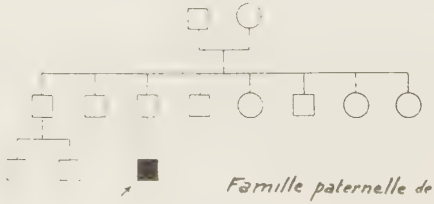
- L'absence de toute anomalie dans les premiers 4 mois et demi de vie.
- L'allure très particulière de la réaction vaccinale : eschare locale, absence d'adénopathie, négativité persistante des réactions tuberculiniques.
- La fièvre désarticulée et l'aspect gravement infecté de cet enfant, contrastant avec une sédimentation peu élevée.
- La diarrhée persistante à partir du 15ème jour de maladie et jusqu'à la fin.
- L'existence d'une curieuse éruption érythémateuse, présente mais discrète dès le 15ème jour de maladie, se renforçant considérablement dans les dernirs jours.
- L'Agammaglobulinémie contrastant, comme c'est la règle, avec une activité complémentaire normale.
- L'inefficacité de la thérapeutique, où figuraient pourtant Gammaglobulines et Antituberculeux.
- La fin dans un épisode respiratoire aigu.

Nous nous proposons de revenir sur ces particularités en confrontant notre observation avec les données de la Littérature, mais il nous faut auparavant exposer les découvertes apportées par l'enquête familiale et par l'autopsie de l'enfant.

2 - ENQUETE FAMILIALE

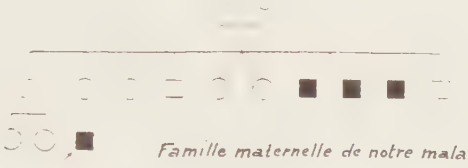
L'étude des antécédents familiaux de notre malade nous a fait découvrir une vaste parenté, avec un riche passé pathologique. Précisons d'emblée que dans toute cette généalogie on ne relève à aucun niveau la moindre consanguinité.

Le Père et les grands parents paternels de notre malade, qui eurent huit enfants, ne présentent aucune particularité notable. Sur ces huit enfants, le premier est lui-même père de deux fils en bonne santé; le troisième donna naissance à notre malade. L'arbre généalogique de cette famille apparait donc ainsi :



Famille paternelle de notre malade

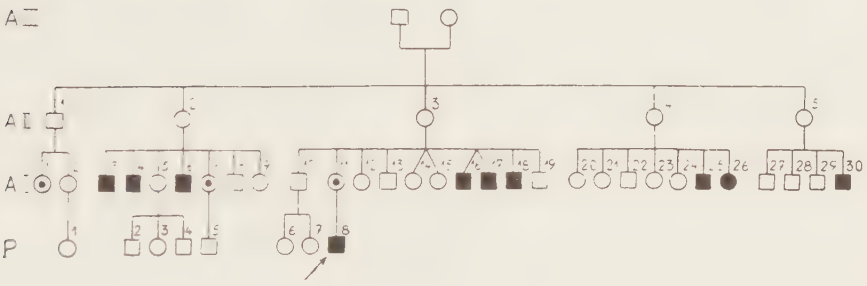
La Mère de notre malade, au contraire, est la seconde d'une fratrie qui fut éprouvée par trois décès en bas-âge sur dix enfants, selon le schéma suivant :



Famille maternelle de notre malade.

Or la mère de ces dix enfants a trois soeurs, une aînée et deux plus jeunes, qui ont été aussi durement frappées qu'elle dans leur descendance. En revanche le frère aîné de ces quatre soeurs, seul garçon de la famille, est aussi le seul épargné. De même, la belle-fille et les quatre gendres sont issus de familles sans pathologie suspecte

Voici l'arbre généalogique résumant cette situation :



Notre malade (flèche) prend donc la cote P 8 et nous allons passer, en revue, une à une, les cinq familles issues de la génération " AII ".

I.- L'ainé de cette génération est donc un garçon, bien portant et père de deux filles en bonne santé, toutes deux mariées. L'une, symbolisée par un cercle contenant un point, est enceinte; l'autre est mère d'une petite fille bien portante.

II. - La plus âgée des quatre soeurs (AII^2) va d'emblée être frappée par le malheur : son premier fils (AI^3) nait en 1928 et se porte bien jusqu'à l'âge de 6 semaines où il est vacciné contre la Variole. La "prise" se fait normalement, mais la lésion s'agrandit de façon inquiètante et prend une allure escharotique. Au bout de 2 ou 3 semaines, c'est une plaque noirâtre, sèche, gangréneuse, de 6 à 7 cm de diamètre, entourée d'un gonflement inflammatoire marqué. Le bras lui-même est l'objet d'un oedème important. En outre, de nouvelles pustules vaccinales, dont l'évolution ne marque aucune tendance au dessèchement, apparaissent par poussées successives. Elles finissent par couvrir à peu près tout le corps lorsque le décès survient à l'âge de 3 mois, 6 semaines après la vaccination.

Deux années plus tard nait un second garçon (AI^4). Il a 4 mois lorsqu'un abcès du sein se déclare chez sa mère. Il semble avoir été contaminé par elle et commence alors une furonculose et pustulose qui vont évoluer pendant 4 mois, s'accompagner bientôt de troubles digestifs et entraîner finalement la mort.

Ensuite nait une fille (AI^5) qui s'élève parfaitement ; elle est aujourd'hui mère de deux garçons et d'une fille, tous trois en bonne santé.

Mais l'enfant suivant (AI^6), qui est un troisième garçon, va succomber à son tour à 5 mois en 1936. Il semble qu'il ait présenté une pyurie chronique; par ailleurs, en raison d'une cyanose des ongles et d'une croissance médiocre on a parlé d'une Cardiopathie congénitale (persistance du trou de Botal ?) mais il n'y a pas eu de vérification.

Par la suite sont encore nés une fille, mère d'un fils et de nouveau enceinte, puis un garçon qui s'est élevé normalement, enfin une dernière fille.

° ° °

III. - Nous trouvons à présent, en AII^{3i}, la grand-mère maternelle de notre malade. Son premier fils (AI^{10} a grandi sans histoire ; il est actuellement père de deux filles bien portantes. Puis vint une fille, AI^{11}, elle même bien portante mais qui mit au monde notre malade. Elle est actuellement de nouveau enceinte.

Une deuxième fille, un garçon puis deux jumelles naquirent après elle. Puis vinrent deux jumeaux (AI^{16} et ^{17}). L'un tomba malade à 3 mois et mourut en 10 jours de Gastro-entérite ; l'autre fut emporté 2 mois plus tard par une Broncho-pneumonie. C'était en 1947.

Après ces jumeaux, il y eut encore un garçon mort-né, et un autre garçon actuellement âgé de 10 ans, sans histoire pathologique particulière.

IV. - La quatrième famille comporta sept enfants. Les cinq premiers (quatre garçons et une fille) se sont élevés sans ennui, mais le sixième, le garçon AI[25] mourut à 3 mois. Le recoupement des renseignements recueillis sur lui permet d'éliminer une histoire infectieuse : il s'agissait d'une malformation digestive avec vomissements graves, et l'épisode respiratoire terminal fut en réalité une Broncho-pneumonie de déglutition. Quant au dernier enfant de cette famille, AI[26], c'est le premier décès féminin de toute la série ; il s'agissait d'une grande encéphalopathe, présentant de plus une tumeur rénale et qui mourut à 6 mois.

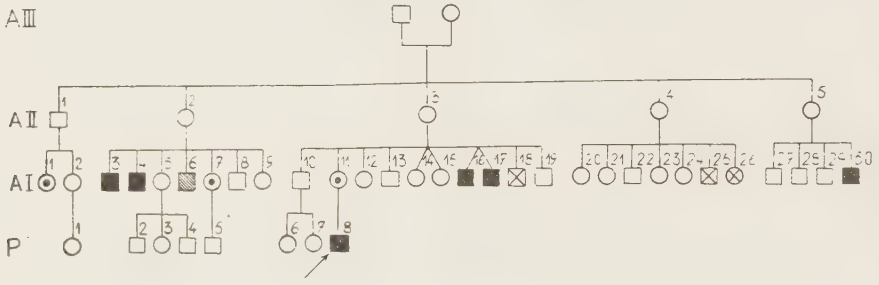
V. - Dans la cinquième famille nous trouvons un nouveau décès post-infectieux, touchant le dernier des quatre garçons qui la composaient. Cependant les trois premiers n'avaient pas été exempts de tout incident pendant leur enfance, surtout le troisième (AI[29]) qui présenta de fréquentes angines et otites; adénoïdectomie et curettage des sinus à 3 ans n'amenèrent qu'une amélioration partielle; c'est seulement à 7 ans que la tranquillité définitive sera obtenue, après amygdalectomie. En outre cet enfant avait présenté une maladie considérée comme Rougeole mais qui eut deux anomalies : l'éruption progressa de bas en haut, et la températures décrivit, pendant toute une semaine après, d'importantes oscillations avant de céder spontanément; cette fièvre est restée inexpliquée.

Le quatrième frère (AI[30])commença à 6 mois une série d'états infectieux à rechutes, principalement digestifs et oto-rhinologiques. Antibiotiques, vaccino-thérapie et antrotomie n'empêchèrent pas l'état général de décliner de plus en plus, jusqu'à la mort qui survint à 10 mois.

oOo

Si l'on dresse le bilan de la génération AI, on constate qu'elle comportait 16 garçons. L'un, mort-né, n'a pas pu développer de pathologie quelconque et la liste se réduit à 15. Sur ces 15, on note 7 décès s'étageant entre 3 et 10 mois. L'un (AI[25]) relève à coup sûr d'une malformation digestive; 5 autres, par contre (les numéros 3, 4, 16, 17, et 30) ont été victimes d'histoires infectieuses et entrent, selon toute vraisemblance, dans le cadre de la maladie agammaglobulinémique. Enfin pour l'enfant AI[6], il est impossible de préciser la responsabilité respective d'une Cardiopathie non vérifiée et d'une pyurie en revanche certaine. On peut donc estimer à 5 ou peut-être 6 les décès post-infectieux qui ont frappé les 15 garçons de cette génération.

A l'inverse, chez les filles, il ne s'est produit qu'un décès (AI^{26}), mais dans des circonstances tout à fait différentes. En conclusion, si l'on représente les décès sûrement post-infectieux en noir homogène, le décès peut-être infectieux en hachuré et les morts d'autres étiologies avec une croix, on obtient le schéma suivant :

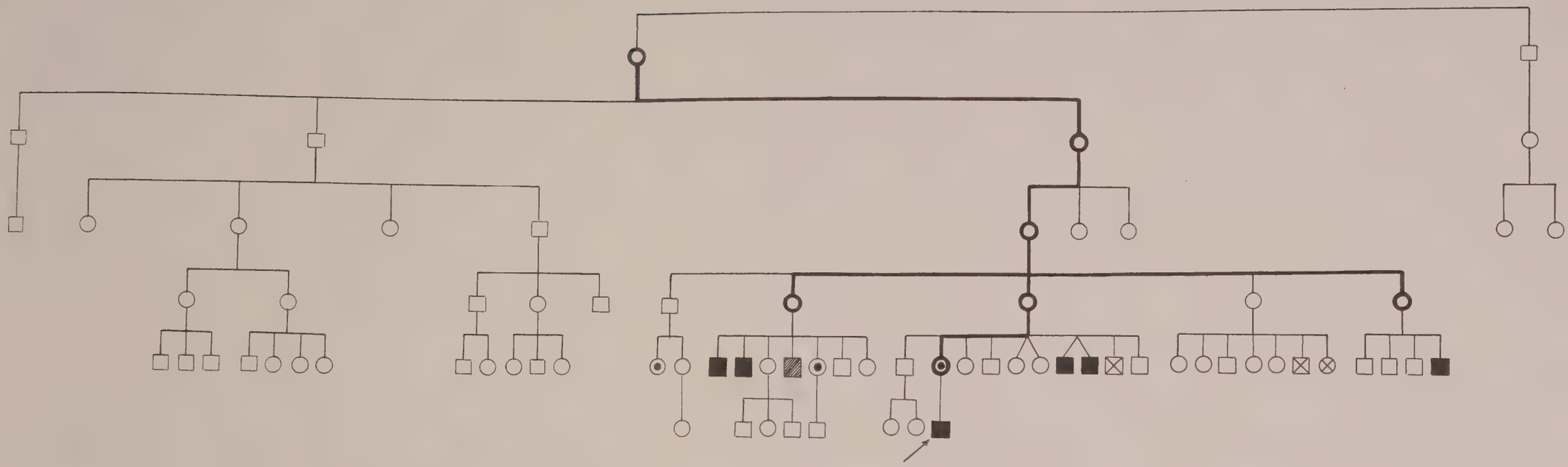


La proportion des garçons atteints est donc de l'ordre statistique de un sur deux. Mais ce tableau permet une autre constatation de grand intérêt: à la génération A II, trois filles seulement sur quatre se sont partagé les fils atteints, tandis qu'à la génération suivante et en ne considérant que la descendance de ces trois filles, une des trois jeunes femmes mariées a prouvé sa qualité de transmettrice : c'est la mère de notre malade.

La proportion des vectrices est donc, elle aussi, de l'ordre statistique de une sur deux. On se trouve finalement en face d'une maladie héréditaire transmise par la moitié des femmes et touchant la moitié des garçons, exactement comme pour l'Hémophilie. C'est bien ce que l'on sait de l'Agammaglobulinémie.

° ° °

Pour vérifier ou éventuellement infirmer cette conviction, nous avons cherché à remonter plus loin dans le passé généalogique. Le père des cinq enfants qui constituent la génération AII ne présentait, de son côté, rien de particulier. Du côté maternel, on trouve seulement deux soeurs, mais elles sont restées sans descendance. Remontant encore une génération en suivant la voie féminine, nous avons appris que la grand-mère maternelle des cinq enfants de la génération A II venait après deux frères; la descendance de ceux-ci, comme on pouvait s'y attendre, est libre de toute pathologie. Enfin cette aïeule et ses deux frères avaient eux-mêmes un oncle maternel, qui eut une fille et deux petites filles : là non plus, il n'existe aucune pathologie suspecte. Le schéma ci-contre résume ces données, les traits et cercles renforcés représentant la transmission :



ARBRE GENEALOGIQUE D'ENSEMBLE

Nos investigations ne se sont pas arrêtées là. Nous avons exploré par immuno-électrophorèse le sérum des parents de notre malade: tous deux se sont montrés normaux. D'autre part, devant cette maladie touchant les seuls garçons, nous avons pratiqué les électrophorèses à tous les sujets mâles des trois générations P, A I et A II : elles ont toutes été normales, si ce n'est une discrète hypogammaglobulinémie pour les 3 garçons A I 27, 28 et 29.

Enfin, étant donné l'existence d'un décès par Vaccine et d'un autre par B.C.G., nous nous sommes renseignés sur la façon dont ces deux vaccins avaient été supportés, et cela chez le maximum des sujets des deux sexes, dans toutes les familles aux diverses générations. Aucune anomalie ne nous fut signalée.

En résumé, on se trouve en présence d'une affection familiale à hérédité récessive liée au sexe. La tare est transmise par les femmes (une sur deux) et la maladie n'apparait que chez les garçons (un sur deux).

3. - CONSTATATIONS D'AUTOPSIE

I.- L'autopsie effectuée 20 heures après la mort par le Professeur NEZELOF montre les faits suivants :

- La présence d'un épanchement péritonéal citrin abondant.
- Une grosse masse nécrotico-caséeuse, occupant la racine du mésentère. Cette masse est difficile à isoler.
- Une dissémination de grains miliaires sur le foie, la rate, le péritoine, la vésicule biliaire.
- Un pneumothorax gauche; la plèvre gauche renferme 4 à 5 ml de liquide séro-hématique.
- Une condensation pulmonaire bilatérale, diffuse, sans foyer d'abcédation, sans obstruction bronchique. Cette condensation pulmonaire est plus nette du côté gauche.
- Une hypoplasie thymique : la dissection de la loge thymique découvre un petit organe allongé, pesant moins de 4 gr.
- L'absence de ganglions dans le médiastin, le mésentère et le tissu rétro-péritonéal.
- Une plaie escharotique, siègeant sur le bras gauche, répondant au territoire de scarification du B.C.G.

En dehors de ces constatations essentielles :

- Le foie apparait de couleur pâle et de volume normal.
- La rate est petite; à la coupe les corpuscules de Malpighi ne sont pas visibles.
- Les reins, les voies urinaires, les testicules, les surrénales, le corps thyroïde, le coeur, l'encéphale, l'hypophyse, les tissus musculaires et osseux apparaissent macroscopiquement normaux.

Des empreintes de la masse mésentérique, de la rate et du thymus, ainsi que des prélèvement bactériologiques multiples ont été effectués.

° ° °

II. - L'étude histologique montre trois groupes de faits :

1. - D'ABORD DES ANOMALIES EN RELATION AVEC LE B.C.G.

a) Une dissémination miliaire diffuse, intéressant la rate, le foie, la moelle osseuse, les poumons, le thymus.

- Les grains miliaires sont occupés en leur centre par une nécrose éosinophile hétérogène incomplète, laissant subsister de nombreux séquestres nucléaires et la trame du tissu détruit. Elle est entourée d'une couronne de cellules très altérées souvent en voie de picnose. Des histiocytes, quelques cellules épithélioïdes et quelques cellules rondes sont reconnaissables ; en revanche, aucune cellule plasmocytaire, ou aucune cellule géante n'ont été vues.

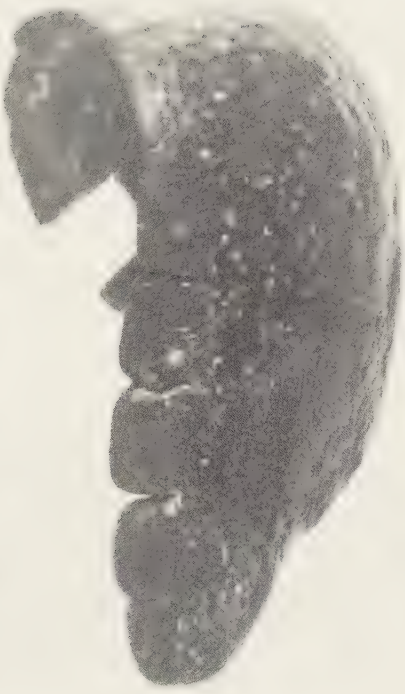
- La coloration de Ziehl met en évidence dans tous ces foyers, en grande abondance, des bacilles acido-alcoolo-résistants. Dans les poumons, les colorations découvrent en outre d'autres bacilles, lesquels se sont révélés être bactériologiquement des protéus.

b) La masse mésentérique est formée de nodules tuberculeux plus volumineux. Les caractères morphologiques de la nécrose et de l'infiltration cellulaire péri-nécrotique sont les mêmes que ceux des grains miliaires. Les bacilles acido-alcoolo-résistants sont très abondants.

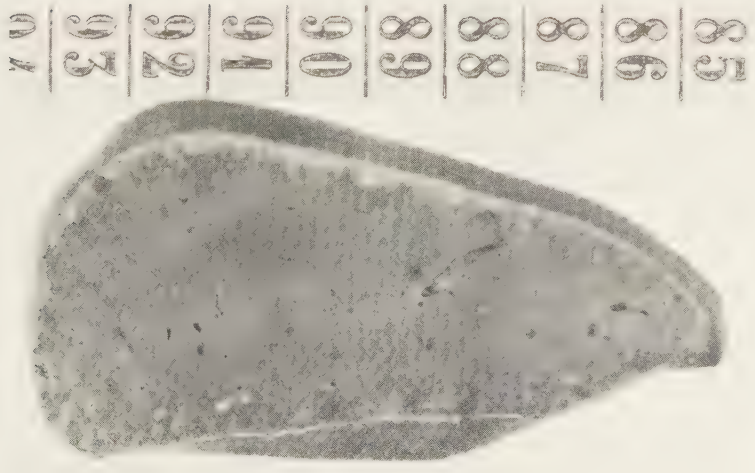
c) Le territoire cutané répondant à l'inoculation du B.C.G. est le siège de lésions nécrotiques intéressant l'épiderme, toute l'épaisseur du derme, et la portion superficielle de l'hypoderme. Mais ces lésions nécrotiques ne possèdent aucun caractère spécifique : aucune formation folliculaire n'est présente.

2. - Par ailleurs on note une APLASIE LYMPHOIDE DIFFUSE. Aucun ganglion n'a été découvert, bien que les prélèvements aient intéressé la racine du mésentère dans sa totalité, le tissu celluleux rétro-péritonéal et mésentérique. La masse nécrotique mésentérique n'est entourée d'aucune structure lymphoïde. Aucun follicule lymphoïde n'est présent dans l'intestin. Dans la rate, les follicules ne sont qu'ébauchés et paraissent, de toutes façons, très pauvres en cellules rondes.

La coloration au vert de méthyle pyronine montre une absence pratiquement totale de cellules plasmocytaires.

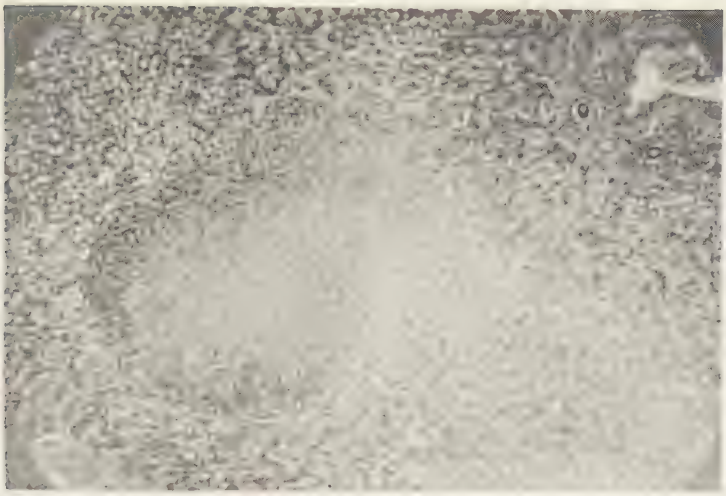


Dissémination miliaire sur la Rate



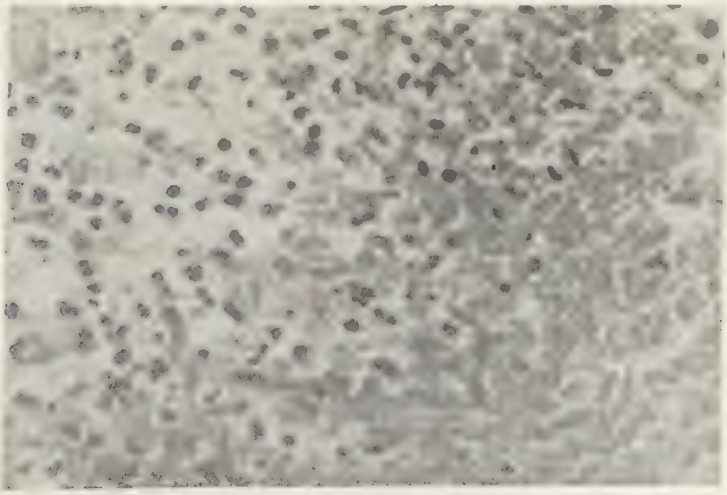
Histologie de la lésion cutanée vaccinale

FOYER MILIAIRE HEPATIQUE



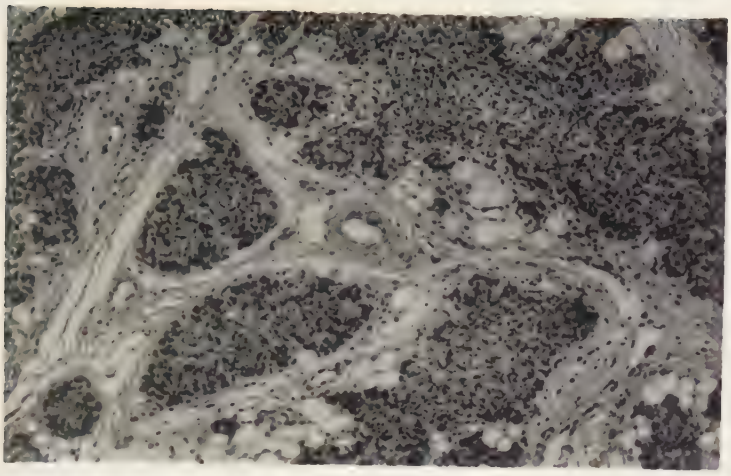
Vue d'ensemble

Moyen grossissement

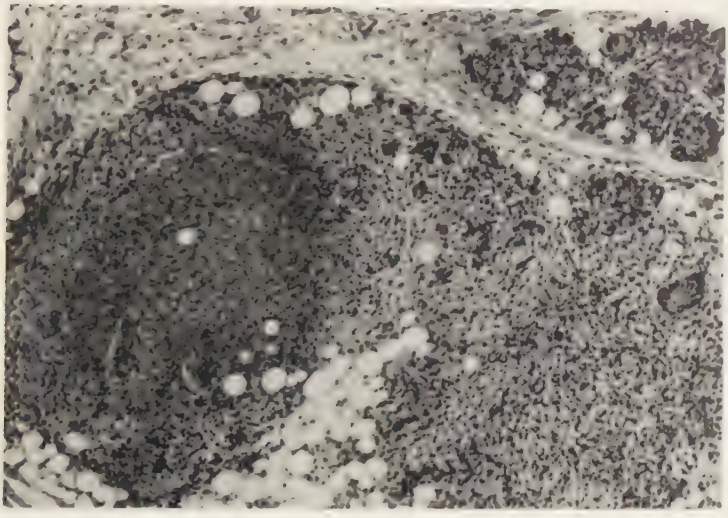


Fort grossissement

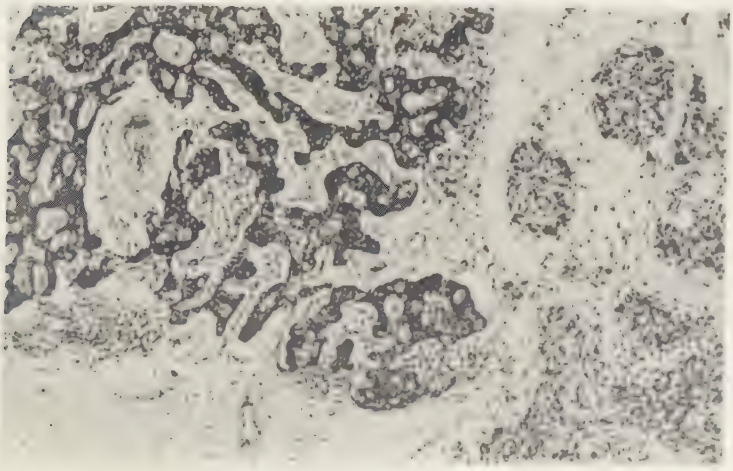
HISTOLOGIE DU THYMUS



Aspect général



Présence d'un
foyer miliaire



Enclave
parathyroïdienne

3.- La dernière découverte remarquable est une INTENSE HYPOPLASIE THYMIQUE. Seule, la structure foliacée permet d'identifier le thymus. Les lobules sont individuellement très petits. La couronne lymphocytaire est absente, et seule demeure la médullaire, constituée exclusivement de cellules allongées, groupées irrégulièrement et possédant un aspect épithélioïde.

Aucun corpuscule de Hassal n'est identifiable mais il existe, dans le cytoplasme de quelques cellules, des granulations brunâtres assez volumineuses, P.A.S. positives.

On découvre en outre, dans un lobule, une inclusion typique d'une glande parathyroïde.

Enfin, la dissémination miliaire intéresse également le thymus ; quelques foyers nécrotiques régulièrement arrondis sont visibles sur les différentes coupes éffectuées. Ils renferment des bacilles acido-alcoolo-résistants.

° ° °

L'analyse des différents organes et appareils ne met pas en évidence d'autres lésions significatives.

- Les poumons montrent, en dehors de la granulie, des lésions d'alvéolite polymorphe, des dépôts microbiens (protéus), et des phénomènes d'hypersecrétion bronchique.
- Le foie est le siège d'une stéatose microvacuolaire diffuse.
- Les reins sont normaux. Aucune altération glomérulaire, aucune modification vasculaire n'ont été vues.
- Les surrénales
- Le pancréas
- Les testicules
- Le larynx
- Le corps thyroïde
- Les glandes salivaires
- Le cerveau
- L'hypophyse
- Le tissu osseux (côte et sternum)

.... sont histologiquement dans les limites de la normale.

Des prélèvements sont pratiqués, lors de cette autopsie, aux fins d'étude bactériologique, à partir d'un ganglion, de la rate et d'un poumon.

4. - ETUDE BACTERIOLOGIQUE

L'Institut Pasteur (Service du Docteur BRETEY) recevait le 2 décembre 1964 :

- deux cultures provenant l'une d'un ganglion, l'autre du poumon.
- deux prélèvements d'organes : ganglion et rate.

L'étude de ces divers échantillons a été menée parallèlement:

A. - PRELEVEMENTS D'ORGANES

1. - Examen direct : Frottis du ganglion = Bacilles acido-alcoolo-résistants de 5 µ avec formes de 7-10 µ, extrêmement nombreux, analogue au frottis d'une culture en Dubos contenant 1 mg de bacille au ml.

   Les organes mélangés sont découpés aux ciseaux et broyés au mortier.

2. - Inoculation sans traitement à deux cobayes : Réaction tuberculinique douteuse ou faible. L'un meurt au 90ème jour d'une pneumopathie non tuberculeuse, l'autre est sacrifié le même jour. R.A.S. à l'autopsie.

3. - Mise en cultures : Caractères de pousse, biochimie et antibiogramme : les organes traités par la soude sont ensemencés sur Jensen et Coletsos. Des colonies nombreuses apparaissent au 15ème jour ; à 3 semaines, elles sont eugoniques rugueuses.

   Culture homogène en Dubos.

   (id. BCG Paris). Belles cordes typiques.

   Sur Jensen à partir du Dubos à 10^{-4} mg les colonies apparaissent d'une façon irrégulière au 11ème jour à 37°. Quelques colonies s'étalent, assez nombreuses au 14ème jour, nombreuses au 21ème jour (id. BCG Paris). Colonies étalées eugoniques rugueuses, B. A.A.R. de 4 µ en amas. A 30° rares colonies au 20ème jour; au 28ème jour, = 0,4 % de 37°.

   - Biochimie :

   Catalase : +++, 70° : 0
   Peroxydase : + (5 épreuves)
   Réduction des nitrates : 0 (5 épreuves)
   Acide nicotinique : 0 (4 épreuves)
   C F A : 0

- Antibiogramme : Lecture au 28ème jour

INH	: sensible à 0,1 γ . Sensibilité normale
Cyclosérine	: 100 % 20 γ , 50 % 30 γ, 10% 40 γ - Résistance
Tbl	: 30 % 0,5 γ , 1 % 1 γ
Capréomycine	: sensible 10 γ
TCH	: 0,1 % 1 γ - sensible
PZA	: 100 % 400 γ - résistance

4.- Inoculation sous-cutanée à 2 cobayes à partir d'une culture en Dubos :

1/100 mg : pas de réaction tuberculinique au 17ème jour. Meurt au 33ème jour. Péricardite. Pas de lésions spécifiques.

1 mg : réaction faible à la tuberculine au 43ème jour. Sacrifiée au 51ème jour. Abcès de la grosseur d'un pois au point d'inoculation, R.A.S. par ailleurs.

5.- Conclusion : Mycobacterium bovis eugonique rugueux présentant les caractères du BCG Paris.

B. - CULTURE GANGLIONNAIRE

1.- Caractères morphologiques : Sur Jensen ensemencé à 10^{-4} mg, colonies eugoniques rugueuses s'étalant à 37 et 30°. Bacilles acido-alcoolo-résistants de 5 μ en amas peu serrés.

Dubos - Culture homogène

Youmans - Culture granuleuse avec voile. Cordes.

2. - Biochimie :

Catalase : +++ 70° : 0
Peroxydase : + (6 épreuves)
Réduction des nitrates : 0 (5 épreuves)
Réduction des nitrates : 0 (3 épreuves)
Acide nicotinique : 0 (3 épreuves)

3.- Antibiogramme : Lecture au 32ème jour

INH	: Sensible à 0,1 γ - sensibilité normale
SM	: Sensible à 2 γ
PAS	: 0,1 % à 0,12 γ
Tbl	: 100 % 4 γ - résistance
Cyclosérine	: 100 % 30 γ , 10 % 40 γ - résistance
Viomycine	: Sensible 10 γ - Sensibilité normale
1314	: 30 % 10 γ , 0;02 % 20 γ - Sensibilité limite
Kanamycine	: Sensible 10 γ - Sensibilité normale
Ethambutol	: 30 % 1 γ , 0;2 % 2 γ - Sensible
Capréomycine	: Sensible 10 γ - Sensible
PZA	: 100 % 400 γ - Résistance
TCH	: Sensible 1 γ

4.- Inoculation à 2 cobayes.

1/100 mg : réaction nette à la tuberculine au 20ème jour. Sacrifié au 67ème jour. R.A.S. à l'autopsie.

1 mg : réaction tuberculinique nette au 20ème jour. Sacrifié au 67ème jour. Abcès de la grosseur d'une cerise au point d'inoculation. R.A.S. par ailleurs.

5.- Conclusion : Mycobacterium bovis eugonique rugueux présentant les caractères du BCG Paris.

C.- CULTURE PULMONAIRE :

1.- Caractères morphologiques : Sur Jensen 10^{-4} mg colonies eugoniques rugueuses s'étalant, à 37 et 30°.

Culture homogène en Dubos.

En Youmans, culture granuleuse avec voile. Belles cordes typiques.

2.- Biochimie :

Catalase : +++, 70° : 0
Peroxydase : + (2 épreuves)
Réduction des nitrates : O (2 épreuves)
Acide nicotinique : 0 (3 épreuves)

3.- Antibiogramme : Lu au 32ème jour

INH	:	Sensible à 0,1 γ - Sensibilité normale
PAS	:	0,005 % à 0,12 γ
SM	:	Sensible à 2 γ
Tbl	:	100 % 1 γ , 30 % 2 γ , 0,05 % 4 γ - résistance
Cyclosérine	:	100 % 20 γ , 10 % 30 γ , 0,2 % 40 γ - résistance.
Viomycine	:	Sensible 10 γ - Sensibilité normale
1314	:	10 % 10 γ , 0,01 % 20 γ - Sensible
Kanamycine	:	Sensible 10 γ - Sensibilité normale
Ethambutol	:	100 % 1 γ , 1 % 2 γ - Sensibilité limite
Capréomycine	:	Sensible 10 γ - Sensible
PZA	:	100 % 400 γ - Résistance
TCH	:	Sensible 1 γ - Sensible

4.- Inoculation à 2 cobayes

1/100 mg - réaction douteuse à la tuberculine - Sacrifié au 75ème jour. R.A.S. à l'autopsie.

1 mg - réaction nette à la tuberculine au 20ème jour. Sacrifié au 75ème jour. Abcès amande au point d'inoculation. R.A.S. par ailleurs.

5.- Conclusion : Mycobacterium bovis eugonique rugueux présentant les mêmes caractères que B.C.G. Paris.

° ° °

Une étude simultanée était menée par le Docteur COSTIL :

"Les prélèvements bactériologiques effectués après la mort ont montré la présence d'innombrables bacilles acido-alcoolo-résistants, fins et allongés.

"Ensemencés sur Loewenstein, ils ont donné de nombreuses colonies blanches. Injectés en très grande quantité au cobaye, ils n'ont, à deux reprises, engendré aucune maladie.

"Le contrôle histologique de deux cobayes sacrifiés 2 mois 1/2 après l'inoculation n'a mis en évidence aucune lésion.

"Ces caractères sont en faveur d'un B.C.G."

oOo

EN CONCLUSION les données cliniques, familiales, anatomo-pathologiques et bactériologiques relatives à cet enfant montrent qu'il présentait un Syndrome de Carence Immunitaire, et qu'il se développa chez lui une Bécégite généralisée mortelle.

Ces deux points appellent chacun un développement particulier.

---oOo---

DEUXIEME PARTIE

LE SYNDROME

de

CARENCE IMMUNITAIRE

INTRODUCTION

Les multiples facteurs assurant la défense immunitaire de l'organisme se répartissent en deux secteurs : cellulaire et humoral. Bien entendu ces deux types d'immunité sont non pas indépendants mais en étroite relation.

Notre patient présentait à la fois un déficit dans le secteur cellulaire, portant sur les lymphocytes, et une carence intéressant le secteur humoral puisqu'elle portait sur les immuno-globulines.

La connaissance et l'étude de ces deux carences est relativement récente : elle commence en 1950 avec la révélation du déficit lymphocytaire. Deux ans plus tard est découvert le déficit globulinique, qui suscite de très importants travaux dans les années suivantes. A partir de 1958, il apparaît que le déficit lymphocytaire entraîne toujours un déficit associé des immuno-globulines, tandis que ce dernier peut exister seul. Mais une observation toute récente est venue prouver que la lymphopénie peut, elle aussi, se manifester isolément, sans déficit humoral. Telles sont les 4 étapes principales de ces travaux dont nous allons maintenant donner un aperçu plus détaillé.

° ° °

1. - LE DEFICIT LYMPHOCYTAIRE

C'est donc par son aspect cellulaire que s'est ouverte l'histoire du Syndrome de Carence Immunitaire, avec la publication de GLANZMAN et RINIKER (54). Il s'agissait d'une fille de 4 mois et d'un garçon de 5 mois dont le frère était mort quelques années plus tôt, à l'âge de 4 mois, d'une "Agranulocytose" isolée. La symptomatologie clinique de ces deux enfants comportait un état dyspeptique avec hypotrophie, des manifestations infectieuses telles que bronchites, otites et dacryocystites répétées, et surtout un énorme muguet atteignant non seulement la cavité bucco-pharyngée, mais aussi (comme le démontra l'autopsie) l'oesophage, l'estomac et une partie de l'intestin grêle. Malgré les traitements généraux et locaux, la mort survint en quelques semaines avec broncho-pneumonie terminale. Dans les deux cas, un exanthème morbilliforme généralisé était apparu dans les jours précédant la mort et avait été interprété comme étant de nature septique.

Des hémogrammes pratiqués à plusieurs reprises chez ces malades avaient mis en évidence une lymphopénie persistante chez l'un (10 %) et progressive chez l'autre (de 15 à 2 1/2 %) tandis que la polynucléose était

normale. Enfin et surtout l'examen post-mortem découvrit, outre les lésions bronchopneumoniques et le muguet digestif, une atteinte très particulière des organes lymphoïdes ; voici la description qu'en donnent les auteurs : "L'image anatomo-pathologique est caractérisée par la perte des lymphocytes dans l'intestin, des ganglions lymphatiques et la rate. Le stroma réticulaire peut y présenter à leur place un certain degré de prolifération, et subir ultérieurement un dégénérescence hyaline ou fibreuse. La disparition des Plaques de Peyer dans l'intestin peut laisser derrière elle des atrophies à limites nettes, ayant l'aspect microscopique de petites ulcérations qui se sont nettoyées. Dans les ganglions, la forme et la taille des follicules lymphoïdes subsistent malgré le manque total de lymphocytes, grâce à la prolifération réticulaire et à l'accroissement des sinus médullaires et corticaux. La rate manque également de toute cellule lymphocytaire. Enfin, au stade terminal, la moelle osseuse peut être aplasique".

Ces constatations justifient le terme de "Lymphocytophtisie essentielle" appliquée par les auteurs à ce syndrome. Cependant, 3 ans plus tard, DONOHUE (37) décrivant une nouvelle patiente semblable, préfèrera le terme d'Alymphocytose, forgé en 1929 par Grote et Fischer-Wasels pour désigner l'absence virtuelle de lymphocytes dans le sang périphérique. Ce terme a été quasi-unanimement adopté. Quelques particularités méritent d'être soulignées dans cette 3ème observation : l'âge plus avancé de la malade (28 mois) ; l'existence d'une hépato-spléno-mégalie ; une numération dans laquelle s'associent lymphopénie (80/mm3) et granulopénie oscillant entre 2.400 et 350 ; enfin la constatation, à l'autopsie, d'un Thymus petit (6 grammes) participant à l'aplasie lymphoïde généralisée.

° ° °

2.- L'AGAMMAGLOBULINEMIE - PREMIERS TRAVAUX

I.- Un autre chapitre s'ouvre en 1952 lorsque BRUTON (19) publie, sous le nom d'Agammaglobulinémie, l'histoire d'un jeune garçon chez qui faisait défaut le support chimique de la défense immunitaire. Après avoir présenté 4 ans 1/2 de vie sans autre histoire qu'une Varicelle normale, et une Rubéole compliquée de Pneumonie résolutive, cet enfant commença dès lors une succession extraordinaire de déterminations infectieuses : en quelques mois, on observa une ostéo-arthrite du genou et une de l'épaule, 2 épisodes de gastro-entérite, de nombreuses otites et bronchopneumopathies aiguës, enfin plusieurs accès de "fièvre septicémique" au cours desquelles l'hémoculture isola chaque fois un Pneumocoque de type différent. Cette dernière constatation amena à faire préparer un auto-vaccin anti-pneumococcique : il resta sans effet, et surtout on ne trouva dans le sang du sujet, après 5 mois d'administration, aucune trace d'anticorps anti-pneumococcique. Le même échec se renouvela avec un vaccin polyvalent préparé en fonction des divers types individualisés aux hémocultures. On pensa donc que ce garçon ne pouvait fabriquer d'anticorps, et de fait il existait quelques données troublantes : le test de Schick était positif malgré une vaccination correcte suivie de 2 rappels ; il y avait eu à 3 reprises

une histoire d'allure ourlienne, et cependant la réaction de déviation du complément se montra négative. Ainsi naquit l'idée de vérifier les Protéines sériques : l'électrophorèse montra l'absence de toute fraction gamma, alors que le taux des protéines totales était normal (66,5 g/l.)

Le traitement découla aussitôt de cette découverte et l'injection mensuelle de Gamma-Globulines, sans aucune autre mesure prophylactique, permit une vie débarrassée de tout incident septique (cela avec un recul de 14 mois au moment de la publication). Dix ans plus tard, Bruton confirme (20) la permanence du bénéfice ainsi obtenu : la croissance du patient a été normale, et sa pathologie infectieuse a été banale en fréquence et en intensité. La vitesse de destruction des gamma-globulines injectées est restée constante, ce qui a permis de conserver le même rythme en adaptant simplement la dose aux progrès de la croissance. Comme prévu, la non-réponse aux stimulations antigéniques, telles que tétanique, diphtérique ou typhoïdique, persiste inchangée. En conclusion, ce patient bénéficie là d'un traitement substitutif nécessaire et suffisant.

II. - Cette publication princeps est bientôt suivie de la découverte d'autres cas. En 1956, l'équipe de Boston, sous la direction de JANEWAY, a réuni 19 observations et en tire d'importantes conclusions (51). La France avait d'ailleurs eu la primeur de cette mise au point puisque Janeway lui-même exposait ces données au Séminaire organisé à la fin de 1954 par le Centre International de l'Enfance (74) sur les gamma-globulines en Médecine Infantile. Deux grandes classes sont opposées : tantôt l'atteinte des gamma-globulines n'est qu'une manifestation d'un trouble intéressant l'ENSEMBLE DES PROTEINES SANGUINES, albumine comprise ; cette hypoprotidémie (souvent accompagnée d'oedème) peut relever d'une insuffisance de synthèse congénitale ou acquise, d'une perte excessive telle qu'en réalisent les syndromes néphrotiques, les brûlures étendues, ou les entéro-colites graves, enfin d'un catabolisme excessif. Dans tout ce groupe de cas, il y a seulement hypo-gammaglobulinémie et il est rare d'observer une sensibilité accrue aux infections, sauf dans les syndromes néphrotiques.

Ailleurs le déficit en gamma-globulines est un PHENOMENE ISOLE. Il semble s'agir d'un trouble de la synthèse, étant donnée la survie normale des globulines injectées à titre substitutif (demi-vie de 20 à 30 jours déterminée par l'emploi de gamma-globulines marquées à l'iode radio-actif, ou par la mise en oeuvre des méthodes immuno-chimiques). C'est la survenue anormalement répétée d'infections qui met sur la voie du diagnostic. Janeway distingue trois formes de ce déficit isolé :

a) d'abord une Hypo-gammaglobulinémie Transitoire de la première enfance : en effet, le nouveau-né hérite d'un capital transmis par sa mère, mais va perdre en quelques mois ces globulines étrangères. Cependant, il va mettre en route sa propre élaboration ; si bien que le taux résultant, voisin du chiffre adulte à la naissance, passe entre 2 et 4 mois par un minimum aux environs de 3 à 5 g/l, puis remonte progressivement. Il arrive (surtout chez le Prématuré) que ce minimum soit anormalement bas ou se prolonge anormalement, entraînant ainsi une susceptibilité passagèrement accrue aux infections : on parle d'Agammaglobulinémie "par retard de maturation". Comme le souli-

gnent Séligmann et Lamy (115) cette possibilité gêne le diagnostic d'Agammaglobulinimie congénitale définitive avant l'âge de 6 mois.

b) Beaucoup plus importante apparaît la Forme Congénitale, correspondant à l'Agammaglobulinémie de Bruton. Les déterminations infectieuses intéressent surtout le tractus respiratoire supérieur, l'arbre bronchopulmonaire (où la répétition des épisodes peut entraîner des Bronchectasies), la peau et les conjonctives, les méninges, les articulations. Par contre, les affections virales, vaccine comprise selon l'enseignement fourni par les premières observations, évoluent normalement. Les modifications hématologiques de ces malades sont variables, non concordantes. Deux particularités sérologiques sont intéressantes : l'absence des iso-agglutinines A ou B escomptée chez les sujets des groupes O, A et B ; la négativité du test de floculation par le zinc. Quant à l'Agammaglobulinémie, elle n'est en fait pas absolue et les méthodes fines révèlent des taux pouvant aller jusque 500 mg/l.

Du point de vue anatomique, Janeway et ses collaborateurs objectivent, dans cette forme, des modifications accentuées du tissu lymphatique Les Ganglions sont petits, difficiles à trouver ; à la coupe, la structure folliculaire normale n'apparaît pas nettement et les centres de germination, lorsqu'ils existent, sont entourés d'un petit nombre de lymphocytes qui ne sont pas régulièrement groupés. On ne trouve que de rares plasmocytes ; ils font parfois complètement défaut. Des altérations similaires sont relevées dans la rate, le thymus et la sous-muqueuse intestinale.

Cette pauvreté en tissu lymphoïde explique l'extrême rareté des adénoïdites chez ces malades. Signalons à ce propos l'intérêt diagnostique de la Radiographie du Pharynx qui montre souvent l'absence de végétations adénoïdes.

L'équipe de Boston a encore étudié ces agammaglobulinémies congénitales à trois points de vue :

1. - D'abord des recherches immunologiques poussées. Il en ressort notamment que, même pour les affections à virus pourtant d'évolution normale chez ces sujets, il ne semble pas se former d'anticorps : Les anticorps anti-vaccinaux, par exemple, ne sont pas détectables chez des patients qui ont cependant présenté des réactions normales, accélérées ou d'immunité après vaccinations répétées. Cette incapacité à former des anticorps est de grande importance pour le diagnostic de la maladie ; elle peut s'objectiver de multiples façons : le titrage antistreptolysines O est une méthode de routine commode ; un test de Schick positif chez un vacciné est également suspect ; les recherches d'anticorps après maladies ou vaccinations spécifiques compléteront ces investigations.

   En contraste avec cette carence allergique humorale, Janeway souligne que certains patients ont présenté des fièvres et des éruptions cutanées par intolérance médicamenteuse : les phénomènes d'allergie cutanée de type immédiat semblent donc se développer normalement chez les Agammaglobulinémiques.

   Les phénomènes cutanés de type retardé, comme l'allergie tuberculinique ont été plus difficiles à interpréter initialement. Nous verrons ultérieurement comment cette question semble s'être actuellement clarifiée.

2.- D'autre part, sur le plan génétique, les médecins de Boston ont été frappés par l'apparition de la maladie dans le premier âge et sa prédisposition à ne toucher que les garçons. Dans certaines familles, des frères de sujets agammaglobulinémiques prouvés avaient probablement souffert de la même maladie, car ils ont succombé à un âge très précoce après des infections répétées. Dans d'autres familles, on relevait des infections graves ayant entraîné la mort chez les descendants masculins de 2 soeurs. Ces faits appuient fortement l'hypothèse d'une transmission héréditaire à caractère récessif lié au sexe.

3.-Enfin Janeway fait le point de la thérapeutique substitutive par les gammaglobulines concentrées provenant d'un sérum humain normal. 100 mg/kg injectés en intra-musculaire toutes les 3 à 4 semaines assurent un taux sanguin de 1 à 1,50 g/l, ce qui suffit à empêcher l'apparition de manifestations infectieuses graves. Les Antibiotiques ne doivent apparaître que comme traitement d'appoint.

c) A côté de ces formes du Nourrisson, transitoire ou congénitale, s'individualise la 3ème forme : Agammablobulinémie Acquise s'observant chez de grands enfants et des adultes de tous âges (jusqu'à 79 ans). Selon l'exposé de Janeway ces cas diffèrent du type congénital sur 4 points :

- Les 2 sexes peuvent être affectés.
- Les infections répétées qui sont surtout O.R.L. et bronchopulmonaires ne débutent qu'au cours de la 2ème enfance ou à l'âge adulte.
- Le taux des gamma-globulines sériques est un peu moins effondré, oscillant entre 0,50 et 1,50 g/l.
- Dans certains cas, des taux discrets d'anticorps peuvent apparaître à la suite d'une immunisation.

L'examen histologique, pratiqué chez quelques sujets, a donné un tableau semblable à celui de la forme congénitale.

III.- Telle apparaît la somme considérable de précisions apportée par l'équipe de Janeway à la connaissance du syndrome. De son côté, le groupe de Minnesota, dirigé par GOOD, confirmait les traits principaux de la maladie (57) : susceptibilité accrue aux infections bactériennes, absence de gamma-globulines et d'anticorps sériques, faillite de la production d'anticorps en réponse aux stimulations antigéniques, traitement efficace par les gamma-globulines humaines.

Mais deux points particuliers sont précisés par ces chercheurs :

1.- Les "Réactions de la phase aiguë" apparaissent normalement : élévation de la vitesse de sédimentation, hyper-mucoprotéinémie, apparition d'une Protéine anti-C. De même sont normaux les taux de Complément et de Properdine, ainsi que les fonctions phagocytaires.

2.- Un rôle fondamental revient aux Plasmocytes : Ils sont à l'origine

de la production des gammaglobulines. Ils manquent quasi-totalement dans les tissus lymphoïdes et médullaires des agammaglobulinémiques, et les stimulations antigèniques ne les font pas apparaître en plus grand nombre. L'Agammaglobulinémie apparaît ainsi comme une Dysgénésie plasmocytaire.

Enfin, une remarquable acquisition faite par Good et ses collaborateurs est le succès d'une homogreffe de peau chez les agammaglobulinémiques (55 - 56). Cette réussite est due au manque de formation d'anticorps de rejet chez ces patients.

° ° °

3.- L'AGAMMAGLOBULINEMIE : TRAVAUX FRANCAIS

Ainsi les noms de Bruton, Janeway et Good dominent-ils la période d'élaboration de nos connaissances sur l'Agammaglobulinémie. La France ne restait cependant pas à l'écart de cet effort : dès les années 1955-56 y paraissent d'importants travaux intéressant la clinique comme la biologie du syndrome.

I.- Du point de vue clinique, c'est d'abord le chapitre consacré aux Hypo- et A-gammaglobulinémies par DEBRE et LELONG dans leur Traité de Pédiatrie (31). Un trait particulier y est souligné : l'existence possible d'un syndrome hémorragique avec purpura, ecchymoses, épistaxis et gingivorragies, signe du lacet positif, forte augmentation du temps de saignement, diminution de la consommation de prothrombine (60 à 50%) et activité fibrinolytique très augmentée. L'hypothèse est avancée d'un anti-coagulant circulant agissant contre la Globuline anti-hémophilique A.

Puis, ce sont J. MARIE et ETIENNE (96) qui, à propos de deux observations, font le point. On relève spécialement dans cette étude que les affections virales ne sont pas toujours bénignes chez les agammaglobulinémiques, comme en témoignent l'observation de Corbeel et coll. (27) ainsi que celle de Keidan et coll. (77) : les premiers signalent une Varicelle hémorragique ayant évolué pendant 50 jours, et Keidan rapporte une Vaccine extensive mortelle. J. Marie et Etienne soulignent également la destinée métabolique très différente des gammaglobulines activement formées par l'organisme, qui sont le produit d'un renouvellement incessant, et de celles passivement injectées qui ne participent que peu ou pas aux échanges entre acides aminés, et sont progressivement détruites.

Une troisième intéressante mise au point française est due à BERNHEIM, FRANCOIS et GILLY (11) qui insistent sur quelques notions importantes :

- Il faut exiger un déficit d'au moins 25 % pour parler d'hypogammaglobulinémie pathologique ;
- Le parallélisme entre gammaglobulines et anticorps n'est pas absolu : certains anticorps sont des Bêta - et même des Alpha-globulines, et inversement toutes les gammaglobulines ne sont pas des anticorps ;

- La formation des anticorps ne se fait pas à partir d'une globuline pré-formée qui se modifierait au contact de l'antigène mais selon la conception de Macheboeuf, par élaboration à partir d'acides aminés simples en présence de l'antigène. Cette notion expliquerait certains échecs de la thérapeutique substitutive, l'apport passif de gammaglobulines préformées ne pouvant remplacer la construction adaptée d'anticorps spécifiques ; ceci donne tout son intérêt à l'emploi des sérums hyperimmunisés ou des gammaglobulines spécifiques, de préférence aux gammaglobulines standard.

- De même que Janeway, Debré-Lelong et J. Marie, Bernheim à son tour signale la possibilité de voir, à l'agammaglobulinémie, s'associer une neutropénie permanente, cyclique ou passagère, parfois seulement au moment des poussées infectieuses. Bien d'autres auteurs ont remarqué la même chose. Citons Laski et coll. en 1954 (88) car c'est le 1er cas d'agammaglobulinémie avec neutropénie cyclique. Koch et coll. (80) présentent en 1961 des exemples comportant divers types de neutropénie ; enfin, tout récemment, le cas de Beyer et coll. (12) comporte une neutropénie permanente.

- Mais il est encore un fait remarquable : l'une des deux observations de Bernheim concerne une fille ; on connaît de même les cas de Delaitre et Fonty (33 - 34), de Corbeel et coll. (27), de Pearce et Perinpanayagam (107), de Laplane et coll. (87). Remarquons à ce propos que Janeway lui-même, dans sa mise au point (51 - 74), signalait la possibilité statistique de voir apparaître, dans le cadre d'une transmission récessive liée au sexe, quelques cas chez les filles.

Deux ans plus tard, Bernheim et ses collaborateurs (10) rapportent l'histoire de deux jumeaux de sexes différents. Outre son intérêt d'apporter une nouvelle observation féminine, cette publication met en vedette l'existence de formes digestives de l'Agammablobulinémie. On On se souvient que les Américains avaient essentiellement recensé, comme localisations infectieuses révélatrices, les atteintes respiratoires et O.R.L., cutanées, ostéo-articulaires et méningées. Or, non seulement Bernheim, mais par la suite J. Marie et coll. (95) puis Polonowski et coll. (108) attirent l'attention sur les formes se présentant comme une diarrhée chronique, liquide ou graisseuse. Le début peut en être précoce néo-natal ou retardé pseudo-coeliaque, mais quoiqu'il en soit cette diarrhée est rebelle aux thérapeutiques habituelles. Le diagnostic avec un authentique syndrome coeliaque est parfois délicat, d'autant plus que ce dernier abaisse lui-même considérablement la teneur du sérum en gamma-globulines ; mais l'hypo-albuminémie concommitante et l'épreuve du régime sans gluten aideront à trancher la question.

Une dernière particularité clinique est soulignée en 1962 par SELIGMANN et LAMY (115) qui écrivent : "Chez les enfants qui, grâce au traitement par les gamma-globulines et les antibiotiques, dépassent un certain âge, on a été frappé par la fréquence anormalement élevée de manifestations articulaires chroniques ressemblant à la Polyarthrite Chronique Evolutive, de Dermatomyosites, de Sclérodermies. Rappelons en outre que, dans les familles des agamma-globulinémiques, l'incidence du Lupus Erythémateux Disséminé et de la Polyarthrite Chronique Evolutive semble anormalement élevée. Ces constatations n'ont pas reçu jusqu'à présent d'explication satisfaisante".

II. - A côté de ces travaux cliniques, la France contribuait à une meilleure connaissance biologique du Syndrome puisqu'en 1955, GRABAR et WILLIAMS (61) mettaient au point l'analyse immuno-électrophorétique des protéines sanguines. Cette méthode extrêmement élégante commence par une électrophorèse normale dans une plaque de gélose. On fait agir ensuite un immun-sérum déposé dans une gouttière creusée sur le bord de la plaque, parallèlement à la ligne de migration électrophorétique. Les anticorps précipitants de cet immun-sérum diffusent dans la gélose perpendiculairement à cette ligne, à la rencontre des protéines du sujet examiné. En chaque point où les concentrations respectives d'une protéine et de l'anticorps précipitant correspondant sont adéquates, il se produit une précipitation visible. Pour chaque conflit ainsi réalisé, l'ensemble de ces points dessine un arc de cercle allongé. Ainsi les lignes de précipitation se répartissent-elles tout au long de la plaque de gélose, et les constituants sériques sont définis par deux propriétés simultanément : leur mobilité électrophorétique et leur spécificité antigénique.

Cette dernière permet de distinguer au sein de chacun des groupes de globulines (alpha, bêta, gamma) des composants nombreux définis chacun par sa ligne de précipitation. L'apport le plus important de la méthode, pour le sujet qui nous intéresse, a été de montrer que les bêta-globulines comportent deux sous-groupes : bêta-1 et bêta-2 ; ce dernier comporte lui-même deux lignes de précipitation dénommées bêta-2-A et bêta-2-M ; il fait défaut en même temps que le groupe gamma chez les agammaglobulinémiques. D'où le terme d'Immuno-globulines créé pour désigner en bloc les Gamma, Bêta 2-A et Bêta-2-M globulines ; d'où également cette notion très importante, mais jamais prouvée d'une aussi nette façon, que les anticorps ne sont pas tous des gammaglobulines.

D'une façon plus précise, la méthode immuno-électrophorétique a montré que le déficit est quasi-intégral pour le sous-groupe des bêta-2, tandis qu'un faible trait gamma se manifeste même lorsque l'électrophorèse ordinaire ne comporte aucune tache de gamma-globulines. Cette tache n'apparâit en effet que pour des taux supérieurs à 1 ou 1,50 g/l, et la discrète ligne de précipitation immuno-électrophorétique correspond aux concentrations très faibles mais non nulles sur lesquelles Janeway avait bien insisté.

La méthode a également permis d'individualiser quelques faits particuliers. Certains enfants présentent un tableau clinique de "Paralysie de l'Immunologie" mais leur taux de gamma-globulines apparâit normal. L'immuno-électrophorèse a montré que le déficit protéique portait alors uniquement sur les deux bêta-2 globulines, ou parfois même sur une seule.

Une autre forme particulière a été découverte, grâce à la méthode immuno-électrophorétique par ISRAEL-ASSELAIN et ses coll. en 1960 (73). Il s'agissait d'un patient affligé depuis l'âge de 4 ans d'épisodes infectieux pulmonaires à répétitions ayant abouti à la constitution de Bronchectasies ; en outre ce garçon fit, à deux reprises, une Méningite à méningocoques. L'analyse immuno-électrophorétique pratiquée à 15 ans montra une diminution considérable des globulines gamma et bêta-2-A, tandis que les bêta-2-M étaient très augmentées. En outre, le peu de gamma-globuline présente se révéla d'un caractère spécial, avec une

mobilité rapide du type bêta-2 et une structure incomplète par rapport aux gammaglobulines normales. Enfin, les iso-agglutinines étaient ici non pas effondrées mais abaissées à 50 % environ, fait intéressant étant donné les rapports supposés entre elles et les bêta-2-M globulines. Il faut en rapprocher la possibilité, chez les sujets présentant ce syndrome biologique original , d'anticorps de Forssmann et d'anticorps anti-polio-myélitiques : ce sont également des bêta-2-M-globulines.

Publiant l'année suivante les observations de deux patients présentant la même dissociation caractéristique des immuno-globulines, ROSEN et coll. (112) proposent le terme de "Dysglobulinémie" qui a été très généralement adopté. En 1962, Hong et coll. (70) en publient un cas chez une fille. Dans une publication toute récente POLONOVSKI et coll. (108) signalent que de tels enfants peuvent, à la simple électrophorèse sur papier, passer pour normo-globulinémiques : en effet, par cet examen, leur bêta-2-M-globuline migre avec une rapidité de type gamma. Ainsi, chez ces enfants la tache bêta est en réalité formée par les seules bêta-1-globulines; l'absence de bêta-2-A passe inaperçue ; et la bêta-2-M, qui peut atteindre des taux de 4 à 8 g/l alors qu'habituellement elle ne dépasse pas 0,75 g/l, forme une tache appréciable en position gamma.

Notons enfin que cette hyper-bêta-2-M-globulinémie, qui traduit la conservation d'un certain potentiel secrétoire défensif chez ces enfants, peut n'apparaître que par poussées lors des épisodes infectieux.

° ° °

4. - L'ASSOCIATION AGAMMAGLOBULINEMIE + ALYMPHOCYTOSE

I. - Mais tandis que se poursuivent , en France comme à l'étranger, ces études sur l'Agammaglobulinémie, l'année 1958 ouvre une troisième période dans la connaissance du Syndrome de Carence Immunitaire : on découvre le lien qui peut exister entre les deux types de déficit,cellulaire et humoral, étudiés jusqu'ici séparément. TOBLER et COTTIER (123), associés à HITZIG et coll. (67) publient en effet l'étude du frère et de la soeur des deux nourrissons décrits par Glanzman et Riniker en 1952. Ces enfants présentent un grave Syndrome de Carence Immunitaire avec Alymphocytose dans le sang et les tissus lymphoïdes. Mais en outre, chez le dernier examiné, les Suisses mettent en évidence l'absence de gamma-globuline et d'anticorps. Ils supposent donc avec vraisemblance que cette carence humorale existait aussi chez leur autre patient et dans les deux observations-princeps. Ainsi apparaît d'emblée l'originalité d'une affection qui diffère de la Maladie de Bruton par l'atteinte possible des deux sexes et par une déficience profonde non seulement plasmocytaire, mais à la fois plasmocytaire et lymphocytaire.

II. - L'année suivante paraît la Ière observation française d'Alymphocytose sous la plume de JEUNE, FREYÇON et coll. (76 - 44). Il s'agit d'une fille, dont une soeur aînée est déjà morte à 3 mois 1/2 de broncho-pneumonie avec muguet. Cette nouvelle malade meurt à 4 mois dans un tableau très semblable à celui de Glanzman et Riniker, quoique sans muguet. L'alymphocytose est pratiquement totale, puisqu'il n'apparaît que 300 lymphocytes/mm3 et seulement dans les derniers jours. La moelle osseuse ne contient pas de plasmocytes, et le sang périphérique ne présente que peu de gammaglobulines et de faibles traces de bêta-2-globulines. A la vérification, on ne trouve pas un lymphocyte, ni un plasmocyte dans les ganglions, la rate, l'iléon, les amygdales et le thymus. Seule subsiste une armature réticulaire déshabitée.

Dans leurs commentaires les lyonnais, après avoir rappelé la symptomatologie clinique et hématologique de la "Lymphocytophtisie" de Glanzman et Riniker, soulignent le défaut plasmocytaire et globulinique découvert chez leur malade. Ils estiment que ce dernier déficit est le fait dominant, et qu'il ne faut pas s'étonner outre mesure de voir s'y associer un trouble lymphocytaire. En effet, remarquent-ils, chaque fois que les gammaglobulines sont diminuées, on observe des anomalies histo-pathologiques intéressant soit de façon isolée la série plasmocytaire, soit également les tissus lymphoïdes : c'est le cas dans la maladie de Hodgkin, les Myélomes, la maladie de Waldenström, la maladie de BBS, les Leucoses lymphoïdes chroniques, et même dans la maladie de Bruton ; celle-ci comporte toujour jours en effet, quoique à un degré moindre que dans la lymphocytophtisie, une hypoplasie lymphoïde.

Auprès de l'agammaglobulinémie, fait principal, Jeune et Freyçon pensent que la lymphopénie intervient comme facteur aggravant la mauvaise résistance aux infections. Ils appuient leur conviction sur le fait que la Vaccine se déroule normalement chez les agammaglobulinémiques purs mais qu'inversement, il a été publié 3 cas de Vaccines gangréneuses et extensives mortelles, observées par KEIDAN (77), KOZINN (82) et SOMERS (117). Il s'agissait respectivement d'une fille vaccinée à 2 mois et de deux garçons vaccinés à 3 mois. L'évolution de leur maladie vaccinale fut très particulière, bien différente de celle des Vaccines généralisées habituelles, dans lesquelles l'immunité entrainée par les premières pustules stoppe rapidement l'évolution des éléments ultérieurs : on n'observe donc qu'une poussée secondaire, et ses éléments réalisent une "réaction accélérée", dont la cicatrisation se fait en même temps que celles des pustules de première poussée.

Au contraire, dans ces 3 cas, la lésion primaire s'étendit sans répit, finissant par réaliser une plaque gangréneuse étendue. Les lésions secondaires sortirent en plusieurs poussées successives, sans la moindre ébauche de réaction accélérée. Aucun de ces éléments ne marqua de tendance vers la régression et la cicatrisation. L'atteinte des muqueuses et l'absence d'adénopathies achevaient de caractériser ces vaccines, dont l'évolution fut inexorablement progressive, jusqu'à la mort, malgré l'emploi de sérum hyperimmunisé.

Ces enfants n'ont pas formé d'anticorps vaccinaux ; or, tous 3 présentaient une agammaglobulinémie accompagnée d'une lymphopénie respectivement à 120, 600, et 1900 par mm3. Et leur autopsie a trouvé

un tableau histologique absolument caractéristique d'aplasie lymphoïde. La conclusion est qu'il faut faire entrer les Vaccines Progressives dans le cadre du double déficit immunitaire humoral et cellulaire.

Quant à la place nosologique de cette association Agammaglobulinémie + Alymphocytose, Jeune et Freyçon font le raisonnement suivant : "Dans le cadre des agammaglobulinémies idiopathiques, on connaît des cas dits "par retard du développement", observés dans les deux sexes durant la première année, souvent le premier semestre seulement : l'évolution est en effet transitoire, à la limite du normal et du pathologique. Or, N.H. Martin a montré que ce retard correspondait à des anomalies histologiques à type de conservation de l'aspect foetal des formations lymphoïdes (absence de la structure folliculaire qui caractérise le ganglion mûr, absence de plasmocyte et images histologiques d'un retard de maturation). Le Syndrome Agammaglobulinémie + Alymphocytose pourrait être l'équivalent majeur et prolongé de ce retard, avec bien entendu tous les intermédiaires."

III.- Quelques années après cette publication française paraît un important travail helvétique dû à l'EQUIPE du PR. RIVA. On y trouve une étude très approfondie des divers points de vue sur le Syndrome de Carence en Anticorps. Dès son premier article, BARANDUN (7) souligne l'étroite interdépendance, dans la défense contre l'infection, entre l'action des Anticorps d'une part et d'autre part celle des Phagocytes et de l'Immunité tissulaire.

Cette liaison apparaît avec plus de netteté encore dans son article sur la Clinique de la Maladie (8) où il écrit notamment : "La forme idiopathique du Syndrome de Carence en Anticorps peut se manifester déjà peu de temps après la naissance (syndrome congénital) ou plus tard (syndrome acquis). Une Lymphopénie extrême peut accompagner parfois la forme congénitale, mais le plus souvent elle manque. Il est vraisemblable que la présence ou l'absence de lymphopénie ne résulte pas seulement de différences cliniques et histo-pathologiques graduelles, mais qu'il s'agit bien de 2 maladies d'étiologie différente. On rencontre des cas sporadiques et des cas familiaux dans les deux formes. Dans le groupe de ces cas familiaux, deux tableaux nosologiques sont bien délimités :

"- L'Agammaglobulinémie des garçons, forme héréditaire récessive liée au sexe,

"- La lymphopénie familiale non liée au sexe".

KELLER et BARANDUN (78) décrivant les constatations hématologiques au cours du Syndrome de Carence Immunitaire, indiquent à leur tour cette possibilité de lymphopénie plus ou moins prononcée, ainsi que celle de voir s'y associer une neutropénie permanente, cyclique ou passagère. Les premiers en 1953, Kozenow et Schummelfelder (81) avaient fait connaître un patient alymphocytaire chez qui une neutropénie passagère avait entraîné une leucopénie globale, étonnante chez un enfant si

gravement infecté. Keller et Barandun attirent enfin l'attention sur l'éosinophilie observée chez certains enfants, aussi bien agammaglobulinémiques purs qu'alymphocytaires.(Signalons qu'une revue très complète des désordres hématologiques accompagnant les divers syndromes de carence immunitaire a été récemment faite par Badoual (5bis) dans sa Thèse).

Mais c'est surtout l'article de COTTIER et BARANDUN (28) sur l'Anatomopathologie du syndrome, qui met en relief la distinction fondamentale à établir entre :

A. - Le syndrome isolé congénital des garçons, type Bruton, avec A- ou plus rarement Hypo-gammaglobulinémie mais Lymphycytose normale. Les altérations du tissu lympho-réticulaire dans cette forme comprennent :

1 - Une réduction de volume des organes lymphatiques avec diminution du nombre des lymphocytes.

2 - Un amincissement du cortex des ganglions lymphatiques.

3 - Une pauvreté en follicules primaires.

4 - Une absence de nodules secondaires dans les cas d'Agammaglobulinémie.

5 - Une aplasmocytose ou une plasmocytopénie, et l'on note un rapport assez fidèle entre le degré de plasmocytopénie et celui du déficit sanguin en gammaglobulines et en anticorps.

6 - Une richesse relative et absolue en cellules réticulaires, en substance intermédiaire fibreuse et en tissu conjonctif collagène.

7 - Un épaississement de la capsule ganglionnaire.

8 - Une oblitération partielle des sinusoïdes lymphatiques.

B. - Dans la Lymphopénie familiale, qui se rencontre chez des garçons et chez des filles de la même famille, les modifications histologiques du tissu lympho-réticulaire sont beaucoup plus importantes :

1 - Absence totale ou presque totale de la structure lymphatique (follicules primaires et nodules secondaires)

2 - Diminution extrême des lymphocytes.

3 - Absence de plasmocytes.

4 - Densité du réseau réticulé avec augmentation relative et absolue des cellules réticulaires, des fibroblastes et fibrocytes.

5 - Richesse en substance intermédiaire fibreuse.

6 - Hyalinose de la capsule des ganglions lymphatiques et du thymus.

7 - Oblitération partielle des sinusoïdes lymphatiques.

8 - Réduction extrême de la taille du thymus, parfois combinée avec une descente incomplète.

9 - Absence ou formation rudimentaire des corpuscules de Hassal du thymus.

10 - Panmyélocytopénie.

IV.- Prolongeant ce travail considérable, HITZIG et WILLI (68), s'appuyant sur 4 cas personnels et 9 observations certaines, résument parfaitement ce qui, par rapport à la maladie de Bruton, fait l'originalité de l'Agammaglobulinémie avec Alymphocytose :

- affection familiale elle aussi, mais avec atteinte possible des deux sexes.
- début plus précoce, entre 1 et 6 mois.
- Fréquence d'une diarrhée dont le caractère tenace, rebelle, est très remarquable.
- Importance des Moniliases, le plus souvent à Candida albicans, avec tendance extensive le long du tube digestif et de l'arbre respiratoire.
- Pronostic beaucoup plus sombre, la mort intervenant presque toujours avant 2 ans, très souvent annoncée par un exanthème morbilliforme. La thérapeutique par les Gamma-Globulines est incapable de sauver ces enfants.
- L'examen du sang montre non seulement la carence des trois Immuno-Globulines avec absence d'Iso-agglutinines et de réponse vaccinale, mais en outre une Lymphopénie extrême (tandis que les autres lignées sont le plus souvent normales).
- Anatomiquement existent à la fois une Aplasmocytose et une intense atrophie du Système Lymphatique, avec hypertrophie des cellules claires réticulaires. L'absence de plaques de Peyer intestinales rend compte de la grave entérite.
- Ajoutons à ce tableau, pour obtenir un résumé complet, le risque de Vaccine extensive, et la relative fréquence avec laquelle la vérification a rapporté l'épisode broncho-pneumonique terminal au Pneumocystis Carinii (18 - 50). Un tel fait n'est pas pour étonner puisqu'on sait la vulnérabilité particulière de tout sujet débilité, aux défenses générales affaiblies, en face de ce germe tout comme des mycoses.

Pour expliquer que l'Agammablobulinémie puisse exister isolée tandis que l'Alymphocytose entraîne forcément une agammaglobulinémie associée, Hitzig et Willi s'appuient sur la constatation suivante : le marquage au Tritium radio-actif a montré la possibilité, pour les Lymphocytes circulants, de se transformer en Plasmocytes dans les tissus. D'où l'hypothèse schématique ci-dessous :

cellule souche réticulaire $\xrightarrow[1]{\text{⫽}}$ lymphocyte $\xrightarrow[2]{\text{⫽}}$ plasmocyte $\longrightarrow$ gamma-globulines

Un blocage en 2 entraîne une dysgénésie purement plasmocytaire avec Agammaglobulinémie isolée de type Bruton. Un blocage plus haut situé, en 1, entraîne le double syndrome Alymphocytose + Agammaglobulinémie.

V.- Le point des connaissances ainsi acquises par 12 années de travaux est remarquablement fait, en un texte très dense, par SELIGMANN et LAMY (115). Il est frappant qu'arrivé à ce stade, si l'on a pu distinguer clairement le pronostic relativement favorable de l'Agammaglobulinémie pure et la haute gravité de la double carence, en revanche la raison de cette gravité n'est pas clairement établie. Pour JEUNE et FREYÇON (76), elle est due à la sommation de deux carences dont chacune, isolée, serait compatible avec la survie. Mais cela n'est qu'une hypothèse puisque la carence lymphocytaire sans carence humorale associée n'a encore jamais été observée à l'époque, ce qui interdit d'en deviner la gravité réelle. Une remarque s'impose ici : les Français, comme les Suisses, observant que l'Alymphocytose entraînait toujours une Agammaglobulinémie associée, ont supposé cette agammaglobulinémie présente dans les deux cas initiaux de Glanzman et Riniker (1950), le cas d'Amlié en 1952 (2), celui de Donhue en 1953 et les deux de Kozenow la même année (81). Or, la Globulinémie n'avait pas été étudiée chez ces malades.

° ° °

5.- L'ALYMPHOCYTOSE PURE

1964 va précisément marquer, après 1950, 1952 et 1958, une nouvelle date fondamentale : NEZELOF et coll. (104) publient en effet l'observation d'un garçon tombant malade à 3 mois, et mourant à 16 mois au terme d'une maladie dominée par la diarrhée et une infection broncho-pulmonaire tenace à Candida albicans. La lymphopénie était extrême dans le sang (entre 840 et 0), la moëlle (4 %) et tous les organes à la vérification. Par contre, on trouvait des plasmocytes abondants dans la moëlle (2 à 3 %) et les divers organes, et le sérum était absolument normo-globulinémique, répondant parfaitement aux stimulations antigéniques.

Cette observation apporte la triple preuve que :

1.- La carence lymphocytaire peut, bien que rarement semble-t-il, exister seule et l'on doit supposer, contrairement à l'idée de Hitzig et Willi, une origine différente aux lymphocytes et aux plasmocytes (ou du moins une différenciation très précoce à partir de l'origine réticulaire commune).

2.- Cette carence semble obéir aux mêmes lois héréditaires que la double carence puisque les parents de ce patient avaient déjà perdu 2 garçons et 2 filles en bas-âge, d'infections mal déterminées.

3.- Il paraît enfin prouvé que l'Alymphocytose peut entraîner à elle seule le tableau clinique décrit par Glanzman et Riniker avec son grave pronostic. Inversement à la conception de Jeune et Freyçon, les deux éléments de la double carence n'ont pas une gravité équivalente s'additionnant simplement ; le déficit lymphocytaire apparaît comme le fait majeur, mortel par lui-même, auprès duquel l'Aplasmocytose et l'Agammaglobulinémie qui en résulte ne joueraient qu'un rôle de comparse, favorisant la survenue et la récidive des infections.

Cette dissociation possible de l'atteinte lymphocytaire et plasmocytaire, prouvée par l'observation de Nezelof, avait bien été pressentie par GITLIN et coll. (53) au début de la même année ; mais ils n'avaient pas pu, chez leur malade, disposer du sang nécessaire pour électrophorèse, Quant à la vérification, elle leur avait montré des cellules à première vue identifiables à des Plasmocytes, mais en réalité s'en distinguant par leur éosinophilie.

On peut d'ailleurs faire remarquer que cette dissociation ne doit pas étonner outre mesure si l'on songe à la très grande différence anatomo-physiologique entre le Lymphocyte et le Plasmocyte. HARRIS, au symposium de la Fondation Ciba en 1960 (62) souligne bien cette différence : le Plasmocyte comporte un cytoplasme important, pourvu de délicates formations secrétrices qui sont peut-être le support de la synthèse des Gammaglobulines (immunité humorale). Le Lymphocyte est composé presqu'exclusivement par son noyau, et à ce titre c'est, de toutes les cellules de l'organisme, la plus riche en D.N.A. On connaît le rôle de cet acide dans l'information génétique ; sa présence abondante dans le lymphocyte en fait une cellule éminemment apte à "reconnaître" une ou peut-être plusieurs protéines, c'est-à-dire une "cellule immunologiquement compétente" (immunité cellulaire).

° ° °

6.- LE ROLE DU THYMUS : EXPERIMENTATION ANIMALE

Mais ces publications récentes de Nézelof et de Gitlin s'intègrent dans un ensemble de travaux de grande importance, consacrés précisément à l'Alymphocytose et visant à découvrir son origine et son mécanisme. Ces recherches ont montré l'importance exceptionnelle jouée par le Thymus dans l'établissement de l'Immunité cellulaire lymphoïde, et le rôle de l'aplasie de cet organe dans la genèse de la maladie. D'ailleurs l'histologie suggère bien la possibilité d'un rapport entre le thymus et le système lymphocytaire : le "thymocyte", élément principal de la population cellulaire de la corticale, est morphologiquement impossible à distinguer du "petit lymphocyte".

I.- Déjà en 1953 DONOHUE (37) avait noté à l'autopsie de sa malade un Thymus petit (6 gr.) participant à l'aplasie lymphoïde générale. (Rappelons que normalement le Thymus pèse 10 à 15 gr. à la naissance, 20 à 25 gr. à 1 an). La même année, KOZENOW et SCHUMMELFELDER (81) décrivent, chez 2 frères morts dans un tableau typique d'Alymphocytose, un Thymus dépourvu de tout Lymphocyte et présentant une hyperplasie compensatrice des cellules réticulaires. En 1959, COTTIER et BARANDUN (28), dans leur importante contribution au travail dirigé par le Pr. Riva, avaient noté la réduction extrême de la taille du thymus, parfois combinée à une descente incomplète, dans les cas de Lymphopénie familiale.

La même année, DE VAAL et SEYNHAEVE (124) individualisent chez deux jumeaux un syndrome particulier fait d'une Aleucocytose totale intéressant les deux lignées lymphoïde et granuleuse, tandis que la lignée rouge et les plaquettes étaient normales. La moëlle osseuse ne comportait évidemment aucune formation myéloïde, mais en outre on notait l'absence de lymphocytes dans les ganglions, la rate et le thymus. Ce dernier était réduit à son armature réticulaire et ne comportait aucun corpuscule de Hassal. Les auteurs proposèrent le terme de Dysgénésie réticulaire.

II.- Mais il a fallu la mise au point en 1961 par DISCHLER et RUDALI (36) de la technique de thymectomie sur le souriceau nouveau-né, pour que les travaux sur cette question puissent prendre tout leur essor. Ces souriceaux étaient obtenus par croisements répétés, permettant de disposer d'animaux génétiquement identiques et homozygotes pour tous les gènes. La technique opératoire permet d'intervenir chez l'animal âgé de 48 heures, par aspiration de la glande. La mortalité opératoire est inférieure à 10 %. Des opérations faites sur des sujets témoins, et comportant tous les temps à l'exception de l'ablation glandulaire elle-même, ont permis d'affirmer que les effets observés étaient bien dûs à cette ablation et non au traumatisme opératoire.

Dès lors trois équipes de chercheurs vont établir, par expérimentation animale, les données fondamentales. Il s'agit des travaux dirigés par GOOD (59), par WAKSMAN (5 - 128) et par MILLER (101 - 102) ; Good, le premier, avait été frappé par l'association relativement fréquente d'un thymome aux cas d'agammaglobulinémie acquise de l'adulte. Réalisant des thymectomies chez le lapin, la souris et le rat, tous ces expérimentateurs constatent ce qui suit :

1.- Si la thymectomie est pratiquée dans les trois premiers jours, on n'observe aucun trouble de la croissance mais :

- une déplétion considérable des lymphocytes non seulement dans le sang périphérique mais dans tout le tissu lymphoïde qui s'aplasie massivement.

- Une déficience immunologique avec défaut de formation d'anticorps après stimulation antigénique, et tolérance étonnante des homo-greffes cutanées lorsque donneur et receveur n'ont qu'une faible différence de constitution antigénique.

- Une susceptibilité accrue aux infections, qui finissent par entraîner la mort de l'animal entre le premier et le troisième mois, dans un tableau dominé par une diarrhée rappelant le "runt disease".

- Deux faits remarquables sont à signaler : toutes ces modifications n'apparaissent qu'après un temps de latence de 3 à 4 semaines où l'animal semble tout à fait normal. D'autre part, la thymectomie n'influe pas (du moins chez le rat dans les expériences de Waksman) sur les éléments réticulo-endothéliaux, la lignée plasmocytaire et les globulines sériques.

2.- Si la thymectomie est pratiquée après une semaine de vie, les mêmes conséquences vont pouvoir se développer mais d'une façon beaucoup plus inconstante et discrète.

3.- Si l'on opère après 3 semaines, l'ablation thymique reste sans effet.

4.- Chez les souriceaux thymectomisés dans les 48 premières heures, Miller réussit à obtenir la restauration lymphoïde par deux procédés :

- Soit l'injection de lymphocytes provenant d'un animal normal.
- Soit l'implant d'un Thymus fonctionnel. Miller parle de véritable "chimère lymphoïde".

D'où la conclusion qui semble résulter de toutes ces expériences : le Thymus jouerait un rôle essentiel à l'aube de la vie pour assurer le peuplement et la valeur fonctionnelle de l'ensemble du tissu lymphoïde. D'ailleur l'évolution du thymus est bien en accord avec une telle hypothèse : histologiquement il présente, dès le stade néo-natal, une configuration parfaitement élaborée, évoquant une intense activité fonctionnelle, à une époque où les autres formations lymphoïdes ne sont qu'incomplètement développées. Par la suite le thymus, anatomiquement important pendant l'enfance, va diminuer pendant toute la vie. De ces constatations bien soulignées par Waksman, ainsi que par Blattner (14), il ne faut sans doute pas conclure que le thymus soit inutile chez l'adulte : Miller (102) affirme qu'il est nécessaire pour obtenir la récupération de la Lymphopoïèse et des fonctions immunitaires après irradiation totale.

III.- Comment s'opère cette action du thymus sur l'ensemble du tissu lymphoïde dans la période néo-natale ? A la suite des premières expérimentations, deux théories se trouvaient en présence :

- Celle d'une migration cellulaire, le thymus assurant la fabrication des lymphocytes qui, arrivés à maturité, essaimeraient dans les ganglions et la rate ;
- Une autre hypothèse fait du thymus une glande endocrine qui stimulerait à distance la maturation lymphocytaire dans les structures lymphoïdes, par l'intermédiaire d'un facteur humoral (Metcalf).

Dans sa deuxième publication (102), Miller apporte des éléments importants pour cette question. Ayant produit une "chimère lymphoïde" par implantation thymique, Miller fait observer que, si migration cellulaire il y a, si le thymus greffé fabrique des lymphocytes qui "ré-équipent" l'hôte, les cellules qui apparaissent dans les structures lymphoïdes périphériques doivent présenter les caractéristiques génétiques du donneur de thymus. Or le repérage des cellules d'après l'aspect de leurs chromosomes montre que ce n'est pas le cas : il s'agit des propres cellules du thymectomisé, comme s'il les avait conservées avec leur potentialité immunologique, mais que cette potentialité ne puisse s'exprimer qu'en présence de thymus. Ainsi est-on conduit à pencher plutôt vers l'hypothèse humorale.

Mais une autre constatation vient tout remettre en question : ces lymphocytes, que l'on voit repeupler les ganglions et qui sont des cellules du receveur lui-même, on les voit (toujours grâce au repérage chromosomique) proliférer massivement dans le thymus greffé. On est ainsi ramené à l'hypothèse de la migration cellulaire mais, au lieu d'un déplacement en sens unique à partir du thymus, il y aurait en premier lieu migration vers le thymus où les cellules lymphoïdes périphériques, douées d'une compétence immunologique virtuelle, iraient acquérir leur différenciation morphologique et fonctionnelle définitive.

IV. - Cependant bien des questions sur cette physiologie immunitaire du thymus restent encore sans réponse satisfaisante. Celle-ci par exemple : comment se fait-il que les propres antigènes de l'individu ne provoquent pas la naissance de cellules immunologiquement compétentes contre eux ? Cela revient à se demander pourquoi les maladies par auto-anticorps ne sont pas la règle, et d'une façon plus générale comment la vie-même de l'organisme est-elle possible ? Plusieurs explications ont été proposées. Pour Sir MAC FARLANE BURNET, par exemple (21) la spécificité d'une lignée immuno-compétente ne serait pas acquise par contact avec l'antigène correspondant. Il existerait au contraire d'emblée un nombre considérable de cellules immunitaires différenciées, chacune étant chargée d'une information spéciale répondant à un antigène précis. Détachée dans les organes lymphoïdes, la cellule "prédestinée", si elle rencontre l'antigène correspondant, prolifère et élabore l'anticorps spécifique.

Pour expliquer l'absence de réaction entre les tissus de l'organisme et ces cellules "prédestinées", Burnet postule que toute lignée cellulaire rencontrant très tôt l'antigène correspondant se trouve inhibée ou détruite. Les antigènes les plus précocement rencontrés sont précisément ceux de l'organisme lui-même, d'où l'élimination primordiale de ces "clones interdits".

Le thymus paraît être l'organe idéal pour le développement des "lignées prédestinées" et l'élimination des "clones interdits" : son organisation est très précoce, permettant à ces phénomènes de se réaliser in-utéro ou au tout début de la vie. D'autre part, sa situation isolée, à l'écart des grands courants circulatoires, met les cellules immuno-compétentes longtemps à l'abri des antigènes étrangers : elles se développent donc sans entrave et il ne se produit pas de conflit immunologique intra-thymique. En revanche cette véritable "barrière thymique" serait sélective, et laisserait entrer les protéines de l'organisme, ce qui assurerait l'élimination des lignées interdites...

Selon cette théorie les maladies par auto-anticorps résulteraient d'une défaillance de ces mécanismes, laissant se développer une lignée normalement interdite. En fait tout cela n'est qu'hypothèse, bien des arguments cliniques ou expérimentaux s'y opposent ; il faut humblement reconnaître que le mystère reste entier.

Et le domaine de la physiologie thymique ne se limite certainement pas aux seuls problèmes de l'Immunologie. Comme concluait Good au récent Congrès International de Minneapolis, : "Malgré tout ce que nous avons appris sur le Thymus, nous n'avons encore découvert que la pointe de l'iceberg. Il nous reste à découvrir ce qui est caché sous la surface..."

7.- LE ROLE DU THYMUS : CONFIRMATION EN CLINIQUE HUMAINE

Quoiqu'il en soit, les données de l'expérimentation animale donnent toute leur valeur aux premières constatations de Cottier et Barandun, de De Vaal et Seynahaeve. Mais les publications qui suivirent ces travaux confirmèrent encore plus nettement le bien-fondé des conclusions de Good, Waksman et Miller.

I.- En effet, dès 1963, GITLIN et GRAIG (50), reprenant l'étude de 15 patients agammaglobulinémiques dont le tissu lymphoïde fut disponible pour examen anatomopathologique, arrivent aux conclusions suivantes : ces patients se répartissent en 2 groupes : 6 présentaient une lymphopénie persistante ; 9 ne la présentaient pas : si elle survenait, elle n'était chez eux qu'un phénomène transitoire. Les auteurs insistent beaucoup sur ce caractère persistant de la lymphopénie : il est indispensable pour que le sujet considéré entre dans le premier groupe. Alors, mais alors seulement, il apparaît une corrélation indiscutable entre la Lymphocytose d'une part, et d'autre part le pronostic évolutif et l'aspect du tissy lymphoïde et thymique.

En effet, les patients du premier groupe sont tous morts avant 2 ans ; tous avaient présenté des troubles digestifs graves et une Moniliase : trois sur six ont présenté un exanthème morbilliforme ; cinq sur six ont montré, à la vérification, une pneumonie avec présence de Pneumocystis Carinii dans un cas. Surtout, l'autopsie de ces patients révéla une aplasie des formations lymphoïdes (ganglions, rate, follicules intestinaux) portant à la fois sur les lignées plasmocytaire et lymphocytaire, tandis que les cellules réticulaires et les macrophages formaient la majorité de la population cellulaire. Mais la constatation la plus importante était celle d'un thymus difficile à trouver dans le conjonctif médiastinal, présentant des lobules petits, peu développés, séparés par un tissu connectif abondant ; la distinction était impossible entre corticale et médullaire ; l'absence de corpuscules de Hassal était absolue ; il n'y avait aucun "petit lymphocyte" mais seulement des cellules réticulaires et des éléments dits "Grands Thymocytes" comportant un noyau allongé ou ovalaire, un dessin chromatinien bien apparent, un cytoplasme peu colorable, parfois vacuolaire, pauvre en corpuscules (de telles cellules se voient normalement en nombre appréciable dans la médullaire.)

En opposition absolue avec tous ces faits, les neuf enfants ne présentant pas de Lymphopénie persistante, ont évolué comme suit :

- Quatre seulement ont commencé leurs infections dans la lère année.
- Les déterminations ont été surtout broncho-pulmonaires, O.R.L., cutanées, méningées et articulaires. On n'observa ni diarrhée rebelle, ni muguet, ni exanthème.
- Cinq enfants sont vivants, âgés de 8 ans 1/2 à 19 ans à la date de la publication ; les récidives infectieuses sont tenues en respect chez eux par les injections de Gammaglobuline.

- Quatre sont décédés, mais seulement entre 6 ans et 11 ans 1/2 à la suite :

  . d'une Hépatite virale dans deux cas.

  . d'une sévère affection progressive du Système Nerveux central dans le troisième.

  . d'une insuffisance pulmonaire par fibrose chez un bronchectasique pour le quatrième.

Les constatations anatomo-pathologiques chez les enfants de ce groupe ont été :

- D'une part une aplasie lymphoïde beaucoup moins profonde : la population lymphocytaire est assez abondante mais cependant sans formation de follicules primaires ni de nodules secondaires.

- D'autre part, bien entendu, l'aplasie plasmocytaire est absolue dans ce groupe comme dans l'autre,

- Mais le thymus de ces enfants est facile à trouver et son aspect histologique est très différent. Certes la différenciation entre corticale et médullaire est faible ou nulle, mais la structure lobulaire est assez bien dessinée ; les corpuscules de Hassal sont souvent bien développés et contiennent souvent de nets amas de débris ; petits thymocytes et lymphocytes sont parsemés de façon diffuse à travers les lobules thymiques et forment la majorité de la population cellulaire totale ; enfin, les grands thymocytes présentent un noyau plus vésiculaire et un cytoplasme mieux dessiné et plus éosinophile.

Et les auteurs concluent : "Les thymus de ce groupe sont histologiquement impossibles à distinguer de ceux d'enfants présentant une sévère involution thymique aiguë accidentelle secondaire. A l'inverse, les enfants lymphopéniques ont un thymus profondément immature dont les modifications semblent dues à un trouble du développement à l'origine, et non à quelque changement post-natal : ce ne sont pas celles qu'on trouve dans les involutions thymiques chez des enfants de quelque âge que ce soit."

"Ces données, ajoutent-ils encore, jointes au début très précoce des troubles et à l'incidence familiale, suggèrent que le thymus, dans la période néo-natale, peuple normalement les autres tissus lymphoïdes avec des éléments précurseurs des petits lymphocytes".

L'année suivante, reprenant l'étude de ces enfants avec la collaboration de ROSEN et de JANEWAY (52), GITLIN souligne deux faits remarquables étudiés chez un enfant du groupe lymphopénique :

D'une part son incapacité absolue à développer une hypersensibilité retardée (donc cellulaire) à divers antigènes (candida et DNB halogénés). Inversement les non-lymphopéniques développent ce type d'hyper-sensibilité aussi bien que les enfants normaux.

D'autre part une greffe de peau et de tissu thymique normal a survécu chez cet enfant, sans être rejetée, jusqu'à sa mort, qui est survenue 40 jours plus tard à l'âge de 17 mois par une Pneumonie bilatérale. On a observé une certaine dégénérescence du thymus greffé. Chose très remarquable, le donneur s'était avéré hyper-sensible au candida, et le receveur

acquit cette hyperergie dès le 22ème jour de sa greffe. Cependant il n'y eut pas d'amélioration dans son état ni d'élévation significative du taux des lymphocytes circulants.

II. - Enfin, tout récemment, la publication de NEZELOF et Coll. (104) dont nous avons déjà souligné le grand intérêt, apportait également une contribution importante à la question du thymus. En effet, cet enfant lymphopénique pur, sans déficit plasmocytaire ni globulinique, présentait à la vérification un thymus d'un gramme, d'aspect histologique absolument superposable à ceux des Lymphopéniques agammaglobulinémiques de Gitlin. Il semble donc bien que ce soit l'insuffisance Lymphocytaire et elle seule qui résulte directement de cette dysgénésie thymique ; rappelons au passage que, déjà dans l'expérimentation animale, Waksman (5 - 128) avait obtenu une Aplasie lymphoïde avec respect de la lignée plasmocytaire et des globulines chez le rat.

La clinique est donc venue confirmer les données expérimentales et justifier pleinement le terme proposé d'"Alymphoplasie thymique". Et Nezelof conclut : "Noyée dans l'atrophie généralisée des formations lymphoïdes, l'altération profonde du thymus n'a pas été, jusqu'à présent, suffisamment soulignée. Les caractères histologiques permettent d'affirmer qu'il s'agit d'une Dysplasie, d'une véritable Malformation, différente de ce qu'on observe dans les agammaglobulinémies pures ou les diverses atrophies thymiques. Le dessin lobulé de l'organe est ici méconnaissable ; les formations Hassaliennes, habituellement si nombreuses dans les territoires médullaires lorsqu'il s'agit d'atrophies, manquent totalement ici ; et les lobules aplasiques apparaissent exclusivement constitués d'histiocytes de plasmocytes, de cellules épithélioïdes et de grandes cellules d'interprétation délicate".

Les auteurs pensent raisonnable de considérer cette dysplasie thymique comme le trouble morbide essentiel, qui tient sous sa dépendance l'aplasie lymphocytaire ou lympho-plasmocytaire diffuse, ainsi que la Carence Immunitaire qui en découle.

Cette anomalie du développement thymique doit intervenir très tôt puisque les corpuscules de Hassal sont absents : leur apparition semble, en effet, se situer autour de la 10ème semaine de gestation.

° ° °

8. - DEUX PROBLEMES PARTICULIERS

Avant de tirer la conclusion de ces quinze années de travaux, il faut encore signaler deux points particuliers sur lesquels les plus récentes études ont attiré l'attention.

I. - C'est d'abord LA PRESENCE, EN NOMBRE PARFOIS QUASI-NORMAL, DE LYMPHOCYTES CIRCULANTS DANS LE SANG de sujets pourtant frappés d'Alymphoplasie. Ce phénomène est déjà noté dans l'expérimentation animale, tous les auteurs constatant que la thymectomie n'entraîne de conséquences appréciables (dont la lymphopénie) qu'après un temps de latence de 3 à 4 semaines. DE VRIES et coll. (126), opérant sur des souris, écrivent même : "L'aplasie des tissus lymphoïdes n'est pas constante, elle est en tout cas tardive. Immédiatement après la thymectomie, les tissus lymphoïdes se développent avec formation de follicules et maturation normale des lymphocytes. Il se produit constamment une hypertrophie de la rate et des ganglions lymphatiques et, dans les premières semaines, une prolifération considérable des plasmocytes avec réaction réticulo-hystiocytaire (signe d'une intense activité immunologique). Une maladie cachectisante peut se développer en l'absence de toute aplasie ; cependant l'évolution terminale est contemporaine d'une désintégration et d'une atrophie secondaire des follicules lymphoïdes".

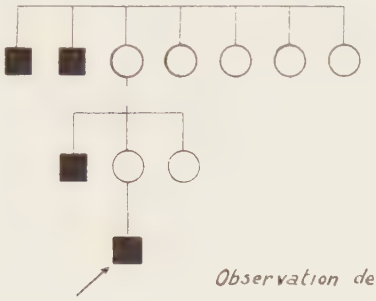
En clinique humaine, GITLIN et CRAIG (50) signalent qu'un de leur six "Lymphopéniques" avait eu des numérations antérieures montrant 4.000 Lymphocytes entre 2 et 4 mois 1/2, puis une chute secondaire : 2.500 à 5 mois, et 60 en fin d'évolution. Pour expliquer ce fait GITLIN Vawter et Craig suggèrent l'année suivante (53) trois explications possibles :

- ou bien le thymus ne serait pas la source unique de l'approvisionnement lymphocytaire (de fait, chez le rat, les travaux de LITTLE et coll. (92) montrent l'existence de deux populations de Lymphocytes, les uns vivant 60 jours et les autres 100).
- Ou bien la perturbation thymique ne serait qu'incomplète.
- Ou enfin elle n'interviendrait pas ultra-précocement (et il est vrai que thymectomiser un animal à la naissance est déjà bien tardif par rapport à la conception).
- On peut ajouter une autre considération : c'est que la Lymphocytose mesurable, celle du sang circulant, n'est en réalité qu'une partie, non représentative à elle seule, de l'ensemble du capital lymphocytaire de l'organisme.

II. - L'autre précision apportée par les travaux récents concerne la TRANSMISSION GENETIQUE DE L'ALYMPHOCYTOSE. En effet, les premiers observateurs avaient opposé la transmission récessive liée au sexe de la Maladie de Bruton, et une transmission récessive autosomique touchant à égalité garçons et filles, avec parfois consanguinité des parents, pour l'Alymphocytose.

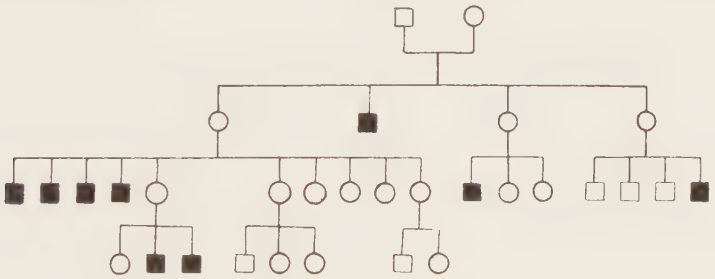
Or les observations d'Agammaglobulinémie pure ont pratiquement toujours confirmé cette loi : les rares cas signalés chez des filles sont acceptables dans le cadre d'une transmission liée au sexe. En revanche, l'année 1963 a vu publier des cas d'Alymphocytose présentant un caractère lié au sexe et se transmettant comme la Maladie de Bruton. Il y eut d'abord l'observation de WHITE (129) rapportant une Vaccine extensive, et où l'enquête familiale a révélé que la mère du petit malade avait une

soeur bien portante, mais avait perdu un frère de 11 mois, d'histoire infectieuse. Et sa propre mère avait 4 soeurs bien portantes mais avait perdu de façon suspecte 2 frères en bas âge. Ce qui donne l'arbre généalogique suivant :

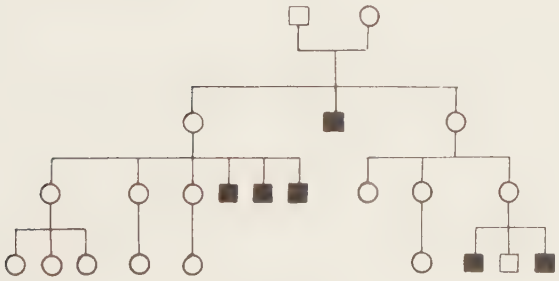


Observation de White

Plus impressionnantes encore apparaissent les constatations de GITLIN et de CRAIG, toujours dans leur importante étude de 1963 (50). En effet, leurs 15 malades, y compris les 6 Alymphoplasiques, sont tous des garçons. Et les enquêtes familiales ont révélé 14 autres décès suspects, qui sont également tous des garçons, dans les familles de l'un comme de l'autre groupe. Voici deux parmi les arbres généalogiques les plus spectaculaires, publiés par ces auteurs :



Deux exemples de familles étudiées par Gitlin et Craig



De ces faits on doit conclure que l'Alymphocytose se transmet le plus souvent comme une tare récessive autosomique touchant filles et garçons, mais parfois comme une tare récessive liée au sexe, transmise par une femme sur deux et touchant un garçon sur deux. Remarquons que les cas de White et de Gitlin et Craig ne présentent aucune différence clinique ni anatomopathologique par rapport à la forme classique touchant les deux sexes ; la même maladie peut donc être induite par l'absence ou l'anomalie de deux gènes différents. Ces deux gènes interviennent sans doute chacun en un point du mécanisme de la maturation thymique et lymphoïde, et chacun apparaît comme indispensable à la continuité de cette maturation.

° ° °

9.- SYNTHESE : LES DEUX GRANDES FORMES DU SYNDROME CONGENITAL DE CARENCE IMMUNITAIRE.

Au terme de cette historique, on peut dire en se limitant aux formes congénitales, primitives, de carence immunitaire, que ce syndrome s'est pratiquement scindé en deux maladies différentes :

1.- D'une part, l'AGAMMAGLOBULINEMIE DE BRUTON, dysgénésie plasmocytaire, affection récessive liée au sexe, souvent compatible avec une survie prolongée grâce au traitement substitutif. De cette maladie il semble qu'on doive rapprocher deux formes spéciales qui posent en fait des problèmes peu différents :

   - La Dysglobulinémie (Israël-Asselain, Rosen)
   - Les A-bêta-2-globulinémie pouvant intéresser les deux ou une seule des bêta-2-globulines.

2.- D'autre part, l'ALYMPHOCYTOSE DE GLANZMAN, RINIKER et DONOHUE, dont il existe deux variétés :

   - La plus fréquente comporte une Agammaglobulinémie surajoutée, c'est une dysgénésie lympho-plasmocytaire, c'est la forme de Tobler et Cottier ;
   - Plus rare apparaît la variété de Nezelof-Lamy où la dysgénésie lymphocytaire est isolée, sans agammaglobulinémie.

Mais quelle qu'en soit la variété, cette Alymphocytose s'oppose fondamentalement à la Maladie de Bruton par son mode de transmission variable mais le plus souvent autosomique touchant les deux sexes, son atteinte beaucoup plus profonde du système lymphoïde, sa pathogénie relevant d'une Alymphoplasie thymique qui correspond à un vice de développement de cet organe, enfin par sa haute gravité : des germes de virulence tout à fait modestes chez les enfants normaux, et même chez les agammaglobulinémiques purs, trouvant là un terrain sans résistance. Malgré tous les efforts thérapeutiques, ces enfants

sont victimes avant 2 ans d'une simple moniliase, ou bien de germes banaux à détermination intestinale ou respiratoire, parfois d'une Pneumocystis carinii, ailleurs enfin du Virus vaccinal pour ne citer que les exemples les plus marquants.

° ° °

10. - CARENCE IMMUNITAIRE ET VIRUS VACCINAL

I. - Il reste à montrer, à l'appui de cette dernière assertion, qu'effectivement le comportement des deux catégories d'enfants, est radicalement différent en face du Virus vaccinal. Cette notion, en effet, ne s'est pas dégagée d'emblée, et les premières publications américaines opposaient volontiers la gravité des infections bactériennes chez les Agammaglobulinémiques et le cours habituellement normal des affections virales, Vaccine comprise. JANEWAY connaissait cependant (51 - 74) l'existence des vaccines extensives ; mais il les rapportait seulement à l'incapacité de former des anticorps anti-vaccinaux spécifiques, comme c'était démontré dans les cas de CROSBIE et DOWNIE (30) en 1944 et de LAURENCE et Coll. (89) en 1952. Lorsqu'en 1953, 1955 et 1957 parurent les observations de KEIDAN, de KOZINN et de SOMERS où l'Agammaglobulinémie était formellement prouvée, l'opinion médicale américaine fut relativement peu émue : GITLIN et JANEWAY écrivent en 1956 (51) :

"En accord avec les constatations générales, la vaccination antivariolique a donné, chez nos patients, des réponses relativement normales. Les vaccinations répétées chez ces individus, même en des points éloignés de la zone de primo-vaccination, donnent une réponse de type immun."

Et en 1960, GOOD et coll. (58) écrivent : "Les Agammaglobulinémiques, bien que ne produisant habituellement pas d'anticorps anti-viraux, ont une résistance surprenante en face des virus à l'exception de l'Herpès et de l'Hépatite. 14 de nos 28 sujets étudiés ont été vaccinés sans incident contre la Variole ; 9 ont été revaccinés et ont présenté une réaction accélérée ; 5 ont été vacciné une troisième fois et ont alors présenté une réaction immédiate ou accélérée."

II. - Les auteurs français, au contraire, attirèrent vigoureusement l'attention sur les publications de Keidan, de Kozinn et de Somers. Il n'est que de relire à ce propos ce qu'écrivaient, en 1957, J. MARIE et ETIENNE (96), ainsi que BERNHEIM et Coll. (11). JEUNE, FREYÇON et coll., après avoir à leur tour souligné le fait (76), proposaient catégoriquement en 1961 (44) de faire entrer les Vaccines Extensives dans le cadre de la Lymphocytophtisie. Ces auteurs avaient parfaitement aperçu la réalité des choses puisqu'en reprenant, à partir de celle de Keidan, toutes les observations de Vaccine progressive, on s'aperçoit qu'il s'agissait toujours d'Agammaglobulinémie avec Alymphocytose. Les Américains, d'ailleurs, devaient se rallier à leur tour à cette position : après l'opinion nuancée

exprimée par KEMPE en 1960 (79), ROSEN et JANEWAY (111) dans une "Lettre à l'Editeur" de "Pediatrics" datée de Février 1964, affirment sans équivoque le danger de la vaccination anti-variolique chez les Alymphocytaires.

Le tableau ci-après résume les données qui fondent cette position :

Auteurs	Electrophorèse	Lymphocytose	Adénopathies	Anatomopathologie
Keidan (77) 1953	A-γ-Gl.	124 à 134	0	Aplasie lymphoïde de la rate et ganglions
Kozinn (82) 1955	A-γ-Gl	600 à 900	0	Ganglions dépourvus de centres germinatifs et de nodules second.
Somers (117) 1957	A-γ-Gl.	1.888	0	Pauvreté extrême de la rate en centres germinatifs.
Galloway (45 - 46) 1958	Pas électrophorèse mais A-γ-Gl. chez un frère	?	?	Absence de follicules germinatifs dans la rate.
Connolly (26) 1962	Hypo-γ - Gl. (5, 1 gr. /l.)	"Lymphopénie"	?	?
White (129) 1963	γ-Gl. = 1, 9 g/l	1.000	0	Aplasie lymphocytaire splénoganglionnaire. Thymus non trouvé.

- "Vaccines Extensives" -

Cette dernière précision d'un thymus impossible à détecter est particulièrement frappante.

On peut également citer l'observation de CLAY et Coll. (25) d'un nourrison atteint d'Alymphocytose caractérisée et dont 5 frères et soeurs étaient morts en bas-âge, dont un à la suite d'un vaccin anti-variolique. On peut même, reprenant les cas publiés avant celui de Keidan, trouver des données qui militent dans le même sens. Par exemple, en 1951, BIGLER et SLOTKOWSKI (13) signalent dans leur cas, 616 lymphocytes circulants et trouvent un thymus anormalement petit à la vérification.

Il semble donc qu'on soit en droit de faire de l'Alymphocytose l'explication principale des Vaccines extensives, qui aurait joué dans la majorité des cas depuis l'observation princeps d'HUTCHINSON en 1879 (72).

III. - Mais une remarque intéressante s'impose : le malade de Connolly avait 5, 1 g/l de gammaglobulines, chiffre peu pathologique pour son âge (10 mois). Les autres reçurent, comme lui, de grosses doses de sérum hyperimmunisé, corrigeant leur déficit humoral et les mettant dans une condition proche de celle des Alymphocytaires purs. Tous ces enfants moururent néanmoins. L'addition des deux carences n'est donc pas nécessaire pour que survienne une Vaccine extensive mortelle. L'Alymphocytose suffit à elle seule. Et lorsque Gitlin et Janeway (51) écrivent : "Nous connaissons au moins un exemple de Vaccine Progressive chez un enfant normoglobulinémique", sans donner de précisions hématologiques ni anatomo-pathologiques, on peut se demander si cet enfant n'était pas un Alymphocytaire pur.

IV. - Inversement, et ceci explique l'opinion initiale optimiste des Américains, on peut citer ici les exemples d'Agammaglobulinémiques ayant réagi normalement au vaccin jennérien. Chaque fois que des précisions suffisantes sont données, on s'aperçoit qu'il s'agit d'enfants indemnes d'Alymphocytose. Ainsi le second cas de la publication de HAYLES et coll. (65) concerne un garçon vacciné à 18 mois sans incident, et qui survit jusqu'à 9 ans, où on lui découvre une agammaglobulinémie avec 3.000 lymphocytes circulants. De même, apparaissent purement agammaglobulinémiques le deuxième patient de CORBEEL et Coll. (27), le deuxième patient de KULNEF et Coll. (84) ainsi que celui de PEARCE et PERINPANAYAGAM (107). Quant au malade de PORTER (109), qui ne semble pas non plus être un Alymphocytaire, il a fourni à 19 mois une réaction normale, et à 23 mois une réaction accélérée, indiquant que la première avait conféré une protection partielle.

V. - Il semble donc établi que la réaction vaccinale est normale chez les Agammaglobulinémiques purs, tandis que les Vaccines extensives sont l'apanage des Alymphocytaires (avec ou sans agammaglobulinémie). Ce qui peut encore s'exprimer ainsi :

- Les Lymphocytes sont, pour l'immunité vaccinale, nécessaires et suffisants à eux seuls, même s'il ne se forme pas d'Anticorps spécifiques.
- Les Immuno-globulines ne sont pas indispensables à cette immunité, et sont incapables de remplacer efficacement la fonction lymphocytaire lorsque celle-ci fait défaut.

On comprend à présent cette conclusion de ROSEN et JANEWAY (111 - toujours dans leur "Lettre à l'Editeur") : "Ces données vont dans le sens d'une hypersensibilité de type retardé dans la résistance à la Vaccine, hypothèse particulièrement suggérée par les travaux de Kempe. Il est possible que les enfants développant une Vaccine Progressive soient traités plus efficacement en recourant à la fois au sérum hyperimmunisé et au transfert de Lymphocytes provenant de sujets vaccinés".

VI. - Deux observations apportent cependant une notre discordante à cette conception essentiellement cellulaire de la question. C'est d'abord l'histoire rapportée en 1957 par SEDALLIAN et coll. (114) · cette petite fille de 5 mois qui succomba en 25 jours à sa Vaccine présentait certes une carence en gamma et bêta-2 globulines. Mais par contre, elle présentait une grosse Adénopathie axillaire et près de 3.000 Lymphocytes circulants, ainsi que 34 % de Lymphocytes médullaires. Malheureusement, il n'y eut pas de vérification ; or, nous avons vu que les Alymphocytaires peuvent parfaitement, pendant un certain temps, avoir une lymphocytose apparente appréciable. De même, l'Adénopathie axillaire n'est pas un argument formel contre le diagnostic d'Alymphocytose, car l'aplasie lymphoïde est une réalité essentiellement histologique: ces sujets peuvent présenter des ganglions anatomiquement décelables et dont la suppuration n'est pas impensable.

Plus troublant encore est le cas rapporté en 1955 par BARBERO et coll. (9). Cet enfant vacciné à 5 ans 1/4 présenta une évolution typique de Vaccine gangréneuse. On prouva l'absence de formation d'anticorps antivaccinaux chez cet enfant, mais en revanche son électrophorèse était normale et il présentait 9.200 leucocytes dont 27 % de Lymphocytes : les deux éléments de la compétence immunitaire étaient donc présents. La dissémination vaccinale se compliqua d'une lésion ostéomyélitique contenant des Corps d'inclusion de Guarnieri. Un traitement associant la chirurgie, le sérum hyper-immunisé vaccinal et les antibiotiques obtint en 14 mois une guérison totale, fait unique dans l'histoire des Vaccines Gangréneuses, et par la suite l'enfant n'a plus présenté de manifestation infectieuse anormale.

Néanmoins ces deux publications, pour troublantes qu'elles soient, ne semblent par ruiner la notion de comportement radicalement différent en face de la Vaccine selon la présence ou l'absence d'une carence lymphocytaire. On peut d'ailleurs se demander, à titre de pure hypothèse, si les sujets qui font des accidents bien que normo-lymphocytaires ne souffriraient pas d'une Lymphopénie fonctionnelle, qualitative, leurs nombreux lymphocytes étant incapables de jouer leur rôle efficacement. Les cultures de lymphocytes de ces patients apporteront peut-être des précisions sur ce sujet.

° ° °

11. - NOTRE OBSERVATION A LA LUMIERE DE TOUS CES TRAVAUX

Telle apparaît la riche moisson des travaux commencés en 1950 et qui se poursuivent activement dans le monde entier, tant ces problèmes sont d'actualité. Nous nous proposons maintenant de confronter à ces faits les données de notre propre observation.

I. - Lorsqu'on juge avec le recul actuel, en possession de tous les éléments et spécialement en présence des données anatomo-pathologiques, le diagnostic d'ALYMPHOCYTOSE PAR ALYMPHOPLASIE THYMIQUE, AVEC AGAMMAGLOBULINEMIE ASSOCIEE, TYPE TOBLER & COTTIER, apparaît indiscutable. Le Pr. Nezelof dégage bien les traits anatomo-pathologiques les plus saillants de cette observation lorsqu'il souligne :

" 1. - D'abord l'intensité de l'alymphocytose : il est rarement signalé qu'elle soit aussi marquée et étendue. Aucun ganglion n'a été découvert dans le médiastin, le mésentère, le tissu rétro-péritonéal. Aucun follicule lymphoïde n'est présent dans l'intestin. Dans la rate, les corpuscules de Malpighi sont identifiables mais de très petite taille."

"2. - Ensuite le caractère particulier des altérations thymiques : l'hypoplasie extrême des lobules glandulaires, l'absence de cellules lymphocytaires et de corpuscules de Hassal, la disposition pseudo-épithéliale sont désormais bien connues et caractéristiques. Cependant deux faits originaux doivent être signalés ici :

" - La présence, dans ce thymus, de Bacilles acido-alcoolo-résistants et de granulations tuberculeuses histologiquement semblables à celles découvertes dans les autres organes, montrant l'inanité de la notion de barrière thymique ;

" - L'existence d'une inclusion para-thyroïdienne dans le tissu thymique. Cette inclusion renforce l'hypothèse dysembryoplasique. On sait, en effet, que le thymus et la parathyroïde inférieure dérivent tous les deux de la troisième poche entobranchiale (49) et se séparent normalement pour gagner leurs places anatomique respectives.

On peut rappeler ici, car elle va dans le même sens, la notation de Cottier et Barandun (28) signalant que, dans les cas d'Alymphocytose, "la réduction extrême de taille du thymus est parfois combinée à une descente incomplète de l'organe".

Lorsque nous connûmes ainsi la nature cellulaire du déficit présenté par notre malade, nous entreprîmes de vérifier l'Hémogramme de ses parents et de tous les sujets mâles du côté maternel. Tous les résultats furent normaux (comme cela avait déjà été le cas, rappelons-le, pour les Globulines sériques étudiées chez les mêmes sujets).

II. - Si l'anatomo-pathologie de notre patient ne prête donc à aucun doute, A L'INVERSE LE DIAGNOSTIC EXACT N'AVAIT PAS LA MEME EVIDENCE DU VIVANT DE L'ENFANT. Nous avons vu comment on fut amené à suspecter l'Agammaglobulinémie et à la prouver facilement ; en revanche, il était difficile de classer ce cas comme Alymphocytose et non comme Agammaglobulinémie simple. En effet, sur le plan clinique d'abord, si le début 15 jours après le sevrage cadre bien avec la notion de carence immunitaire, il n'est pas pour autant plus spécialement évocateur d'Alymphocytose. La diarrhée tenace fut une chose déjà plus suspecte, mais elle peut se voir dans une Agammaglobulinémie simple, et n'apparut d'ailleurs chez notre enfant qu'au bout de 15 jours de maladie. Notre patient ne présenta jamais de Muguet. Quant à l'exanthème pré-terminal et à l'épisode pulmonaire aigü terminal, ils furent, comme leur adjectif l'indique, extrêmement tardifs et par conséquent d'aucun secours diagnostique pendant le cours de la maladie. Enfin le fait même de l'évolution défavorable en dépit de tous les traitements, et notamment des gammaglobulines, plaide aussi pour une Alymphocytose ; mais là encore ce caractère n'apparut qu' avec le temps.

De leur côté, les données hématologiques n'étaient pas faites pour aider : le tableau ci-dessous montre en effet que la Lymphocytose était normale au début. Certes, elle ne fit ensuite que descendre régulièrement et ceci est bien une possibilité signalée dans l'Alymphocytose ; mais on voit que, même au stade ultime, le chiffre ne descendit pas au-dessous de 2.000.

Dates	Globules blancs	Lymphocytes en en %	Lymphocytose absolue
5.10.64	29.600	25	7.400
8.10.64	24.000	21	5.040
12.10.64	20.800	21	4.368
18.10.64	19.600	14	2.744
24.10.64	11.680	18	2.102

- Evolution de la Lymphocytose chez notre malade -

(Rappelons que deux transfusions de 50 ml furent faites, mais seulement les 15 et 20 Octobre).

De cette relative richesse lymphocytaire, curieuse pour un "Alymphocytaire" mais néanmoins connue comme possible, on doit rapprocher la constatation, curieuse pour un Agammaglobulinémique, d'une Plasmocytose médullaire à 0,9 %. Cependant à l'autopsie la coloration au vert de méthyle pyronine a montré une absence pratiquement totale de cellules plasmocytaires.

Si la Clinique et l'Hématologie orientaient donc plutôt vers une Agammaglobulinémie pure, l'enquête familiale venait encore appuyer cette conviction puisqu'elle révélait une atteinte exclusive des garçons, avec transmission par les filles, et fréquence compatible avec la règle de 50 %

(aussi bien pour les vectrices que pour les malades). Or c'est seulement en 1963 que se fit jour la possibilité pour l'Alymphocytose de se transmettre ainsi. Ajoutons que, pas plus que notre malade, aucun des enfants précédemment décédé dans cette famille n'avait présenté de Muguet. Enfin, nous avons pu nous procurer les Numérations faites au cours de la maladie de l'un d'entre eux (AI^{30}), c'est-à-dire le dernier avant notre malade) : sa lymphocytose périphérique fut successivement à 3.822, 5.565, 1.292 et enfin 3.290 une semaine avant sa mort.

Un élément de cette enquête familiale devait pourtant retenir l'attention : le premier décès survint, on s'en souvient, au terme d'une vaccine dont la description correspond très exactement à celle des "Vaccines gangréneuses et extensives". Cela devait faire penser que, malgré l'allure clinique et hématologique de notre malade, et malgré le mode de transmission, cette famille était affligée d'Alymphocytose.

III. - Mais puisque nous parlons vaccin, L'ASPECT BACTERIOLOGIQUE de notre observation n'est pas le moins intéressant. En effet, il semble bien que le décès soit lié à une évolution anormale du B.C.G. L'allure très particulière de la vaccination est déjà bien troublante, avec son escharification locale contrastant avec l'absence de réaction ganglionnaire et la négativité persistante des réactions tuberculiniques. Mais la vérification trouva effectivement le B.C.G. disséminé, et sans la réaction histologique qui accompagne normalement une tuberculose véritable.

Cette intervention du B.C.G. comme facteur de mortalité apparaît suffisamment nouvelle dans l'histoire du Syndrome de Carence Immunitaire pour que nous nous y attachions maintenant.

---oOo---

TROISIEME PARTIE

LA MORTALITE APRES B.C.G.

1 - MISE AU POINT DU B.C.G.
PREMIERES EXPERIMENTATIONS ANIMALES

I. Un bref rappel historique est nécessaire pour bien situer le problème des accidents du B.C.G. Ayant fortuitement remarqué qu'une culture de Bacille Tuberculeux Bovin, entretenue sur pomme de terre biliée et glycérinée, perdait assez rapidement sa virulence pour les animaux de laboratoire CALMETTE ET GUERIN entreprirent une série de ré-ensemencements dans ces conditions. Ce n'est qu'après 231 passages régulièrement effectués toutes les trois semaines pendant 13 années, de 1908 à 1921, qu'ils utilisèrent leur vaccin à la prophylaxie de la Tuberculose bovine. Les résultats confirmèrent entièrement les espoirs formés. Il fallut quelques années encore pour que le premier essai de vaccination soit fait par WEILL-HALLE et TURPIN chez un enfant destiné à vivre en milieu tuberculeux ; et la suite n'a fait que confirmer l'importance exceptionnelle de la découverte des deux savants français.

Le bacille obtenu par Calmette et Guérin était en effet profondément original. S'il présentait toujours des caractères morphologiques strictement identiques à ceux du B.K., en revanche il avait perdu tout pouvoir pathogène envers les espèces habituellement sensibles (cobaye, lapin, singe, bovidés) mais était capable de conférer contre le B.K. une immunité de type très spécial, dite "immunité de prémunition".

Le nom des deux savants fut attaché à ce nouveau bacille ; toutes les souches utilisées par la suite dans le monde entier dérivent de la souche initiale de Calmette et Guérin. La stabilité du B.C.G. se révéla remarquable, aucune variation ne se produisit dans l'un quelconque de ses caractères, et notamment l'on n'observa jamais le moindre retour de virulence.

Malgré cette innocuité et cette stabilité, le B.C.G. fut très rapidement l'objet d'attaques et de controverses où entrait souvent autant de passion que de rigueur scientifique. La stricte identité morphologique du B.C.G. et du B.K. bovin explique bien les difficultés d'interprétation qui s'attachèrent aux cas débattus alors, le seul caractère distinctif étant d'ordre négatif, à savoir l'absence de pouvoir pathogène du B.C.G. sur les espèces sensibles au B.K.

On crut cependant, en 1951, disposer d'un test animal indiscutable. HAUDUROY ET ROSSET (63, 64) démontraient en effet que le B.C.G. déclenche chez le Hamster doré de Syrie une maladie générale mortelle en 2 1/2 à 12 mois. En fait, il s'agit là d'une maladie expérimentale très particulière, très différente d'une tuberculose, caractérisée par l'absence de lésions macroscopiquement visibles : seule l'histologie révèle une "réticulo-endothéliose atypique". Reprenant ces travaux en 1954, VAN DEINSE ET Melle SENECHAL (32) puis SAENZ l'année suivante (113), montrèrent clairement qu'il s'agit d'une action toxique des produits de métabolisme ou de désintégration des corps bacillaires, agissant sur un état d'hypersensibilité spécial au Hamster. Il apparait donc bien établi que, du point de vue de la virulence stricto sensu, de l'aptitude ou de l'inaptitude du germe à créer des lésions spécifiques, (tubercules et nécrose caséeuse), le B.C.G. est inactif sur le Hamster comme sur les autres espèces sensibles au B.K. L'espérimentation sur le Hamster ne peut donc pas être retenue comme méthode spécifique d'identification.

En fait la reconnaissance du B.C.G. a bien davantage bénéficié d'une meilleure détermination de ses caractères en culture : l'étude pratiquée à l'Institut Pasteur sur le germe de notre malade illustre ce groupement de propriétés caractéristiques : le diagnostic de B.C.G. "Paris" s'appuie en particulier sur

- l'aspect macroscopique en divers milieux (Jensen, Coletsos, Dubos, Youmans)
- l'étude biochimique, où il faut spécialement souligner la valeur de deux tests

  réduction des nitrates = O
  acide nicotinique = O

- enfin l'antibiogramme, qui apporte des éléments dont ne disposaient évidemment pas les anciens chercheurs. Dans ce domaine il faut souligner la résistance à la Cyclosérine.

On comprend ainsi d'autant mieux les questions que se posèrent dès le début les adversaires comme les défenseurs du B.C.G.. Germe atténué, il a chez le sujet vacciné un comportement dynamique et peut même entraîner une pathologie propre. Il était donc légitime de s'interroger sur cette destinée du B.C.G. dans l'organisme et sur les exactes limites de son pouvoir pathogène.

Dans cet esprit, il est particulièrement frappant de relire les travaux consacrés au devenir du B.C.G. dans l'organisme, aux modifications anatomiques qu'il y entraîne et à l'évolution de celles-ci. En premier lieu il est indispensable de rapporter ici le magnifique travail de COULAUD (29) en 1927, dont l'exposé est repris en 1936 par CALMETTE lui-même dans son ouvrage fondamental sur l'Infection Bacillaire et la Tuberculose (23). Des doses de 5, 10 et 15 mg, de B.C.G. émulsionné dans l'eau physiologique furent injec-

tées par voie intra-veineuse à des lapins. 5 et 10 mg ne donnèrent que des lésions assez variables et toujours assez discrètes. 15 mg, dose massive correspondant à 600 millions de bacilles, produisirent des lésions constantes et d'égale importance. Les animaux, qui supportent d'ailleurs fort bien une telle dose, ont été sacrifiés à des dates diverses pour étudier les modifications histologiques dues à la présence du B.C.G. dans l'organisme :

a) au niveau des Poumons, les premières modifications apparurent 24 heures après l'inoculation, sous forme de lésions inflammatoires des alvéoles et de la trame interalvéolaire ; mais nulle part, à ce stade, ne s'observent de follicules.

Au bout de 9-10 jours, les poumons sont criblés de follicules intra-alvéolaires. Chaque follicule n'occupe qu'un alvéole. Là où elle est en contact avec le follicule, la paroi alvéolaire présente une infiltration leucocytaire. Ce qui frappe et contraste avec les lésions observées après inoculation de bacilles virulents, c'est que les cellules géantes sont extrêmement rares (quelques-unes seulement sur une coupe intéressant la totalité du poumon) et petites (2 à 5 noyaux). La coloration de Ziehl montre, au niveau de tous les follicules, de rares bacilles acido-alcoolo-résistants.

Du 10ème au 20ème jour, l'aspect est assez semblable. On note cependant une tuméfaction des nodules lymphoïdes péri-bronchiques mais sans la moindre lésion spécifique à leur niveau, tandis qu'en aucun point n'existe la moindre caséification.

Du 20ème au 40ème jour, on observe deux types de lésion : des follicules formés essentiellement de cellules épithélioïdes et remplissant un ou plusieurs alvéoles, et des ilots lymphocytaires comportant sur la coupe 20 à 40 éléments. Par ailleurs, dans certaines cavités alvéolaires, à paroi redevenue saine, on observe 5 ou 6 cellules géantes comportant de 3 à 10 noyaux et occupant à elles seules la totalité de la lumière. Dans ces alvéoles, on ne voit plus une seule cellule épithéliale ni lymphocytaire : ce sont les cellules épithélioïdes qui ont fusionné pour donner naissance à une cellule géante. Enfin, à cette période la tuméfaction des nodules péri-bronchiques augmente considérablement.

Du 40ème au 100ème jour se produit la régression des lésions avec, en zone sous-pleurale, de petits foyers qui, à la coupe, ne sont qu'une "infiltration sous-corticale" et non de la tuberculose. Il s'agit là de lésions d'alvéolite desquamative très particulières, réalisant une "Pneumonie blanche".

Du 100 au 140ème jour, on peut constater la raréfaction encore plus nette des follicules et la régression de l'infiltration péri-bronchique.

Au 2OOème jour, il ne reste pratiquement plus rien des modifications précédentes, c'est la restitutio ad integrum. A partir du 15Oème jour, les bacilles sont devenus introuvables.

"En somme, écrit Calmette, en 2OO jours, on a vu se cons-"tituer puis régresser et guérir une véritable granulie pulmonaire "n'ayant, en aucun point, abouti à une caséification. La restitutio "est parfaite : pas la moindre travée scléreuse, pas même une alté-"ration du tissu élastique ; le poumon est impossible à distinguer de "celui d'un lapin non inoculé. Cette guérison histologique ne s'expli-"que que par la localisation intra-alvéolaire des lésions ; les parois "altérées sont éliminées, lors de la guérison, avec le contenu des "alvéoles.

" Au contraire, l'injection d'un seul mg de bacille virulent en-"traine la formation de cellules géantes précoces et abondantes, et "l'on observe une confluence des lésions qui s'étendent d'alvéole à "alvéole et aboutissent à la formation de tubercules importants et à "la caséification ..... à moins que l'animal ne succombe avant".

b) Au niveau du Foie, deux ou trois jours après l'inoculation, les capillaires présentent de nombreux polynucléaires isolés et de grands mononucléaires. De petites embolies tendent déjà à se former.

C'est vers les 7, 8, 9èmes jours que se constituent les follicules. Les cellules géantes y sont rares (2 ou 3 par préparation), mais il en existe d'énormes, possédant une vingtaine de noyaux et entourées de quelques lymphocytes. Le tout distend un capillaire mais ne parait pas modifier sensiblement le parenchyme voisin. La plupart des follicules ne comportent donc pas de cellules géantes mais sont constituées par 25 à 3O cellules épithélioïdes, une dizaine de lymphocytes et quelques plasmocytes. Dans quelques follicules tout petits, en voie de formation, on peut découvrir des polynucléaires contenant un ou deux bacilles acido-alcoolo-résistants.

Vers le 2Oème jour, les follicules sont constitués presque exclusivement de cellules épithélioïdes.

Au 3Oème jour, ce qui frappe d'emblée est le grand nombre de cellules géantes. Mais ni elles, ni les follicules ne paraissent se situer ailleurs que dans les lumières capillaires ni altérer l'état du parenchyme hépatique voisin. En outre, vers cette époque, on note une infiltration lymphocytaire des espaces de Kiernan, retentissement vraisemblable des lésions sur les relais lymphatiques (comme pour les nodules péribronchiques).

Vers le 6Oème jour, la plupart des follicules ont disparu ; quelques cellules géantes s'observent çà et là ; de même quelques amas lymphocytaires.

A partir du 1OOème jour, les follicules deviennent extrêmement rares, et sans qu'on ait pu remarquer à aucun moment une altération du parenchyme hépatique.

Au 15Oème jour on n'observe plus aucune lésion ; le foie est impossible à distinguer de celui d'un lapin non inoculé.

c) Au niveau de la Rate, ce n'est que vers le 8-1Oème jour qu'on peut remarquer dans les corps lymphoïdes quelques cellules épithélioïdes groupées en amas de 2 à 5 ; les sinus demeurent libres.

A partir du 12-14ème jour, les cellules épithélioïdes apparaissent nombreuses dans les sinus, et déjà on observe des cellules géantes de petite dimension.

Du 2O au 3Oème jour les sinus sont envahis presque en totalité par les cellules épithélioïdes.

C'est au 6Oème jour que les modifications sont les plus nettes : tous les sinus sont remplis de cellules épithélioïdes et de cellules géantes comportant de 3 à 1O noyaux.

A partir du 12Oème jour les lésions commencent à régresser et la Rate est rigoureusement normale au 2OOème jour.

d) Quant aux autres organes, Reins, Surrénales, Pancréas, Corps thyroïde et tous les autres viscères, ils n'ont jamais cessé d'être strictement normaux.

"En conclusion, reprend Calmette, au cours d'expériences "très nombreuses, tous les lapins inoculés par voie intra-veineuse "avec des doses massives de B.C.G. ont présenté une granulie pul- "monaire, hépatique et splénique évoluant vers une guérison complè- "te. Jamais l'évolution ne s'est faite vers la caséification, et la gué- "rison histologique a toujours été obtenue en 7 à 1O mois. Le terme "de guérison s'entend ici au sens le plus strict du mot puisque rien, "ni altération des tissus ni cicatrice, ne permet plus de distinguer "au microscope les tissus d'un lapin sain de ceux d'un animal qui a "reçu dans les veines des doses massives de B.C.G.".

2 - NOUVELLES EXPERIMENTATIONS

RECHERCHES SUR L'HOMME

Pour remarquables qu'elles fussent, ces expériences ne correspondent pas exactement aux conditions de la vaccination humaine : la différence porte à la fois sur l'organisme récepteur, et sur la dose et la voie d'introduction (encore que l'emploi d'une dose

massive par voie intra-veineuse soit une belle preuve d'inocuité). Trois séries de travaux prennent de la sorte un intérêt particulier :

I. D'abord en 1929 ceux de JENSEN et ses collaborateurs (75), qui reposent sur les mêmes principes que l'expérimentation de Coulaud, mais en opérant cette fois sur des cobayes vaccinés par voie buccale du 2ème au 5ème jour de la vie.

On put dans ces conditions observer la formation de nodules de cellules épithélioïdes, ainsi que des groupements de fibroblastes, dans le foie et les poumons. Toutes ces lésions subirent, vers le 5ème, 6ème mois, une transformation fibreuse.

II. Une vingtaine d'années plus tard, les expériences de STROM (118, 119, 12O) précisaient les modalités de la diffusion du B.C.G. dans l'organisme récepteur. Ses travaux ont un intérêt tout particulier parce qu'ils furent faits sur l'espèce humaine et avec la technique habituelle, cutanée, de vaccination. Utilisant un B.C.G. marqué au Phosphore radio-actif, Ström montra que le Bacille est rapidement fixé dans les ganglions lymphatiques régionaux. Cette étape est elle-même très vite dépassée puisque, 1O à 15 minutes après la vaccination de l'enfant jeune, on peut suivre le bacille plus de 1O cm au-delà du premier relais ganglionnaire. Enfin la diffusion touche les ganglions péritonéaux et, par ordre d'importance, la Rate, les Poumons, les Reins et le Foie.

Chez les sujets à cuti-réaction déjà positive, il y a un temps de latence beaucoup plus long avant que la radio-activité déborde la papule d'inoculation. Ces sujets présentent en outre une élimination urinaire accrue.

III. Ces belles expériences montrent la rapidité et l'importance de la diffusion, qui se fait par voie lymphatique puis hématogène. En 1955 et 1956, les travaux de GORMSEN (6O) apportèrent non seulement une confirmation éclatante de cette diffusion, mais aussi d'intéressantes données sur la longue durée des modifications induites par le B.C.G. chez l'homme. Procédant à des autopsies médico-légales de sujets antérieurement vaccinés au B.C.G., Gormsen étudie 31 personnes mortes entre un mois et 12 ans après la vaccination. Cette série comporte 14 enfants de moins d'un an, morts de raison inconnue ou de pneumopathie aiguë le plus souvent, et 17 sujets de 1 à 26 ans ; les adultes étaient le plus souvent décédés de mort violente. Or l'examen histologique montra, au siège vaccinal, dans les ganglions satellites et médiastinaux, dans les poumons, le foie, la rate et les reins, des granulomes de cellules épithélioïdes n'ayant pas l'allure typique du granulome tuberculeux : il leur manquait les cellules géantes et la nécrose caséeuse. Dans 2 cas il fut procédé à un examen bactériologique qui révéla la présence de B.C.G. Ces granulomes témoignaient d'une diffusion hématogène sans

expression clinique aucune. Mais le plus remarquable est ceci : de tels granulomes s'observaient plus de 3 ans après la vaccination, et des aspects plus discutables jusqu'à 4 et 5 ans après.

Signalons dans le même ordre d'idée les autopsies pratiquées par Vortel (125) et qui permettent également de confirmer la diffusion du B.C.G.

IV. Enfin SENECAL et ses collaborateurs (116) apportèrent en 1956 une contribution très originale au problème. Ils montrèrent en effet chez l'enfant et in vivo : d'une part l'existence de cette diffusion hématogène et d'autre part le caractère régressif des modifications histologiques. Il s'agissait de 83 enfants vaccinés dans le premier mois par voie buccale ou dermique, et chez lesquels on avait été amené à faire une ponction-biopsie hépatique peu de temps après la vaccination ; la constatation d'images folliculaires sur de telles biopsies conduisit les auteurs à suspecter le rôle du B.C.G. dans cette production . Les ponctions-biopsies ayant été faites à des dates variables après la vaccination, il fut possible de saisir le début des lésions. Il s'agissait alors d'un infiltrat interstitiel souvent discret, puis de petites condensations, et enfin d'un tubercule typique avec plasmode géant et sa couronne lymphoïde. Ces images varient quantitativement d'un sujet à l'autre, mais des densités de 6 à 8 follicules élémentaires dans un cylindre biopsique de 3 cm de long ont été vues, en particulier chez les enfants vaccinés per os. Ces lésions spécifiques ne semblent pas altérer le parenchyme voisin et n'évoluent jamais vers la caséification.

C'est entre 2 et 5 mois que l'on retrouve avec le maximum de fréquence ces images folliculaires : 19 sur les 53 ponctions pratiquées dans cette tranche d'âge montraient de telles lésions. Cela suggère leur caractère transitoire, d'autant plus qu'on a pu saisir, à côté de granulomes mûrs, des formes en voie de régression envahies par les fibroblastes.

Cette notion a été confirmée en ré-examinant à 6 ou 7 mois le foie d'enfants porteurs de follicules à 3 mois : sur 10 des enfants vaccinés par scarification et ayant présenté des follicules hépatiques, 7 ont été reponctionnés ; chez 6 d'entre eux il n'y avait plus d'image folliculaire, et le 7ème ne présentait que des follicules en nette voie de régression. Parmi les vaccinés per os, 2 ont été reponctionnés, et trouvés alors indemnes d'images folliculaires.

La disparition des images folliculaires semble donc être la règle après le 6 ou 7ème mois de la vie chez les enfants vaccinés à la naissance. Et Sénécal ajoute : "Ces lésions sont à rapprocher de "ce qu'avait décrit Calmette chez le lapin lorsqu'il injectait des do-"ses considérables de B.C.G. par voie veineuse. Elles sont toujours "bénignes et, disait Calmette, c'est la preuve évidente que le B.C.G. "est privé de virulence, qu'il a définitivement perdu toute aptitude à

"donner naissance à des tubercules vrais, caséifiables, et que les "lésions qu'il détermine sont dues pour une part à des embolies ca- "pillaires, pour une autre à la formation toute provisoire de cellules "géantes autour d'éléments microbiens toxiques. Ceci, reprend Séné- "cal, semble bien confirmé par nos constatations. Tous nos examens, "toutes les enquêtes que nous avons pu effectuer, n'ont jamais permis "de mettre en évidence une surinfection éventuelle. L'examen clinique " et radiologique a montré que ces enfants étaient, par ailleurs, tout- "à-fait normaux. Nous pouvons donc conclure que ces manifestations "histologiques, toujours bénignes, traduisent simplement la diffusion "du B.C.G. dans l'organisme et nécessitent, pour être découvertes, " des ponctions biopsie hépatiques systématiques. De telles lésions "régressives et sans aucune traduction clinique ne sauraient en rien "diminuer la valeur du vaccin B.C.G., mais constituent au contraire, "une nouvelle preuve de son inocuité absolue".

Toute cette série d'études vont donc bien dans le sens de l'affirmation d'HORWITZ ET MEYER (71) lorsqu'ils écrivent en 1957 : "Il est nécessaire de souligner que le déroulement clinique intégral "de la réaction vaccinale au B.C.G. (avec virage des réactions cuta- "nées tuberculiniques) est sans aucun doute lié à une généralisation "de ce germe". Mais, de cette maladie générale, l'organisme triomphe toujours et la "Bécégite" passe cliniquement inaperçue.

3 - LES ACCIDENTS NON MORTELS

I. En réalité, on est bien obligé de s'interroger sur ce triomphe constant de l'organisme, car il est des accidents certains : ils confirment que le B.C.G. est un germe atténué, certes, mais néanmoins vivant, et à ce titre capable de provoquer une certaine pathologie. Nous dirons d'abord un mot des Lupus, dont il existe une centaine d'observations depuis la publication-princeps de LOMHOLT en 1946 (93) ; les premiers cas français ont été rapportés en 1955 par J. MARIE ET R. MANDE (97) et par MERKLEN et ses collaborateurs (98, 99). Si leur évolution est toujours finalement favorable, ils ont, comme l'écrit C. HEITZ-BAUER dans sa thèse (66) un intérêt surtout doctrinal. En effet le Lupus tuberculeux réalise une tuberculose cutanée atypique à bacille humain ou bovin de virulence extrêmement atténuée, certaines souches se révélant, chez l'animal, aussi peu pathogènes que le B.C.G. Or la maladie lupique peut s'observer également après B.C.G., parfois après un intervalle libre de quelques mois ou années : ainsi les lupus jettent un pont entre les formes les plus dégradées de la tuberculose, celles dues aux B.K. les plus atténués, et la pathologie du B.C.G.

II. Les Ostéomyélites, dont il a été publié une vingtaine de cas, surtout dans les Pays Scandinaves (6, 41, 43) témoignent de la diffusion hématogène du B.C.G. . Leur évolution a toujours été finalement favorable grâce à l'antibiothérapie spécifique et au curetage chirurgical.

III. Les Adénites constituent un chapitre trop connu de la pathologie du B.C.G. pour qu'on s'y étende longuement. Toutefois il est impossible de ne pas rapporter ici une observation troublante, car elle est en opposition avec le caractère très localisé des adénites habituelles du B.C.G. : celles-ci en effet, ne se manifestent qu'exceptionnellement au-delà du premier relais ganglionnaire. Or DVORACEK, MORES ET NEORAL (38) ont publié en 1959 un cas de lymphadénopathies généralisées après B.C.G. . Il s'agit d'un garçon vacciné au 4ème jour de la vie. A 10 mois apparaissent des ganglions axillaires, et progressivement on assiste à la généralisation des adénopathies. Les réactions cutanées à la tuberculine restent négatives (B.C.G.-test et réaction de Mantoux à 3 reprises). L'électrophorèse des protéines sanguines se montre normale : la numération et formule sanguine n'est pas précisée ; la vitesse de sédimentation est à 38-70. L'état de cet enfant, toujours en vie au moment de la publication, était donné comme sérieux malgré l'antibiothérapie polyvalente et la corticothérapie. La biopsie des ganglions découvrit une hyperplasie diffuse des histiocytes, bourrés de bacilles alcoolo-acido-résistants innombrables. Les auteurs pensent qu'il s'agit de B.C.G. mais ont pu obtenir un pouvoir pathogène sur le cobaye grâce à des passages répétés : ce fait doit rendre très prudent dans l'interprétation de cette observation.

Enfin et surtout, il y a le problème des décès survenus après B.C.G. . Cette question appelle un plus long développement. Deux groupes très différents doivent être distingués.

4 - LES DECES NON IMPUTABLES AU B.C.G.

I. Disons tout de suite que c'est la majorité des cas; soit que le B.C.G. y ait été formellement mis hors de cause, comme dans la catastrophe de Lubek : de décembre 1929 à avril 1930, 251 nourrissons furent vaccinés par voie buccale ; presque tous développèrent une tuberculose qui fut mortelle à brève échéance pour 73 d'entre eux. Les experts mandés par le Ministère Allemand de la Santé, établirent la souillure accidentelle de la souche vaccinale par des bacilles humains virulents cultivés dans le même service. Malgré cette disculpation, la réputation du B.C.G. ne s'est jamais entièrement remise de cette catastrophe, survenue justement à la période où la con-

troverse vaccinale était la plus nourrie de passion. Un tel accident ne doit plus se produire si l'on observe la règle absolue de Calmette exigeant des locaux réservés exclusivement au B.C.G..

C'est de même au B.K. et non au B.C.G. qu'il faut attribuer les décès survenus après une coïncidence entre la vaccination et une infection tuberculeuse, ou après un contage en période anté-allergique, ou même après une contamination bacillaire plus tardive, alors déjà que l'allergie s'était installée : dans cette dernière éventualité, il y a simplement échec de la protection vaccinale, mais en aucune manière on ne peut accuser le B.C.G. d'avoir favorisé l'éclosion et l'évolution de la tuberculose.

II. Ce rôle du B.K. apparait a posteriori vraisemblable dans des observations où l'on avait pourtant isolé, in vivo ou post mortem, un bacille considéré comme B.C.G. . On connait, par exemple la controverse célèbre qui, en 1928, opposa Calmette à LIGNIERES (90, 91, 22) à propos de la mort d'une fillette vaccinée à la naissance et morte à 15 mois 1/2, tandis que 3 mois après ce décès apparaissait chez sa petite soeur une adénite cervicale contenant, comme les abcès de l'ainée, un bacille acido-alcoolo-résistant. Considérant ce bacille comme du B.C.G., Lignières voyait là une preuve du pouvoir pathogène possible de ce germe pour l'homme. Calmette affirmait au contraire que le bacille isolé chez les 2 enfants était un indiscutable B.K. . La controverse se termina par un refus bilatéral de poursuivre la discussion.

On connait un désaccord analogue au sujet d'un décès survenu l'année suivante et publié par ARIZTIA et ses collaborateurs (4). L'étude bactériologique faite par KRAUS (83) concluait à un B.C.G. dont le degré de virulence se serait exalté ... Mais rappelons que jamais, par aucun artifice de culture ou de passage animal il n'a été possible de faire récupérer au B.C.G. une parcelle de pouvoir tuberculigène. D'ailleurs dans le cas de cet enfant, placé en pouponnière, on a la notion d'une tuberculose rénale chez une infirmière de l'établissement, la cuti n'a viré qu'à un an alors que la vaccination remontait à la naissance, et les descriptions histologiques de la vérification sont celles d'une tuberculose typique.

III. D'autres publications mirent le B.C.G. en accusation avec moins de preuves encore. Ainsi GORMSEN (60) écrit-il, à propos de ses autopsies systématiques : "Chez 2 enfants, la formation de granulomes était telle qu'on peut difficilement exclure la possibilité de leur intervention dans le mécanisme de la mort". BLUMENTHAL (16) ne s'appuie dans son observation que sur des découvertes nécropsiques discutables. Enfin d'autres cas, tels celui de DESPIERRE et coll. (35), ceux de MIMOUNI (103) ou celui de WOLK (130) manquent non seulement de preuves bactériologiques mais même de tout critère histologique.

5 - LES DECES SUCCEDANT VRAIMENT AU B.C.G.

Onze publications, par contre, exigent d'être minutieusement exposées car le rôle du B.C.G. semble indiscutable. Elles sont réunies sur le tableau ci-après .

I. C'est d'abord en Suède l'histoire, rapportée en 1953 par HOLLSTROM ET HARD (69), d'une fille hospitalisée à l'âge de 9 mois en raison d'un abcès ulcéré de l'aine gauche avec altération de l'état général. Elle avait reçu le B.C.G. par voie intradermique à la face antéro-interne de la cuisse gauche, deux jours après la naissance. A 6 mois apparut une adénopathie inguinale gauche, non douloureuse, qui fut incisée chirurgicalement. Mais la plaie opératoire ne se referma pas ; il se constitua au contraire une ulcération de 4 cm sur 1 1/2 et quelques millimètres de profondeur, à bords nets, érythémateux, légèrement nécrotiques ; le fond était gris-blanc, granuleux. La peau environnante était bleu-violacée sur une étendue de 7 x 7 cm, et la palpation révélait une infiltration notable s'étendant assez loin et adhérent aux plans profonds.

Sur la cuisse gauche au point de vaccination existait une infiltration rougeâtre de 4 mm de diamètre.

L'état général était, à l'admission, nettement altéré avec fébricule, abattement, émaciation et une certaine perte du turgor.

Les examens complémentaires donnèrent les résultats suivants :

- Le test de Mantoux à 1/100 resta négatif.
- Dans le sang furent trouvés une sédimentation à 47 mm, une anémie, et des réactions de Bordet-Wasserman et de Kahn fortement positives. Par contre la réaction de Meinicke était négative et le B.W. de la mère également : les auteurs s'estimèrent donc en présence de réactions faussement positives.
- Les urines ne présentaient rien à signaler.
- Des radios de poumons, d'abdomen et de squelette ne montrèrent aucune anomalie.
- Une biopsie de l'ulcération montra un tissu oedémateux envahi par de nombreuses cellules inflammatoires : polynucléaires et lymphocytes, quelques plasmocytes, enfin des histiocytes. Il n'y avait aucun tubercule mais la coloration de Ziehl-Neelsen révéla une grande quantité de bacilles acido-alcoolo-résistants, en partie groupés en agglomérations serrées.

  On obtint en culture une pousse importante sur milieux de Dubos et de Loewenstein. Les bacilles se révélèrent inoffensifs pour le cobaye et furent diagnostiqués comme B.C.G.

L'évolution prit l'allure d'une septicémie hautement fébrile, cachectisante, malgré des traitements multiples comportant la Streptomycine et le P.A.S. . Le processus gagna les ganglions de l'aine droite, des aisselles et du thorax. Des fistulisations et des nécroses se produisirent. L'enfant mourut à 15 mois.

L'autopsie révéla des abcès miliaires disséminés dans la plupart des organes. Les ganglions lymphatiques présentaient une hypertrophie généralisée, et dans certains on trouva une nécrose caséeuse. Un ganglion avait pu être prélevé par biopsie, du vivant de l'enfant à 14 mois ; il s'agissait d'un ganglion axillaire non suppuré. La structure lymphatique normale avait pratiquement disparu et l'on remarquait des agglomérations denses de cellules épithélioïdes, avec de rares lymphocytes et de petits foyers de polynucléaires neutrophiles. La tendance à la nécrose était très minime. Il n'y avait aucun tubercule vrai, aucune cellule géante. Le Ziehl-Neelsen révéla, à l'intérieur des cellules épithélioïdes, de gros amas de bacilles acido-alcoolo-résistants qui furent, eux-aussi, identifiés comme du B.C.G.

Et les auteurs concluent : "La négativité de la réaction de Man-"toux et l'image histologique assez différente de celle d'une tubercu-"lose habituelle évoquent une diminution extrême de la résistance de "cette enfant, expliquant la dissémination bacillaire généralisée".

° ° °

II. L'année suivante paraissaient, presque simultanément, une observation danoise et une norvégienne. La première est rapportée par MEYER (1OO) : il s'agit d'un garçon sans passé pathologique particulier, enfant unique de parents bien portants, et que l'on vaccine à 7 ans par voie intradermique en région deltoïdienne gauche. 29 autres élèves de la même école sont vaccinés avec le même lot de B.C.G. et il ne se produira aucune évolution anormale chez eux. Le patient de Meyer, au contraire, se plaint 15 jours plus tard d'une douleur de l'épaule gauche et d'une certaine fatigue. Un mois après la vaccination apparait une adénopathie axillaire qui évolue vers la suppuration : l'abcès est incisé 2 mois plus tard ; il en résulte une fistule qui va mettre longtemps pour se fermer. Mais la fièvre persiste, l'état général s'altère et l'enfant est hospitalisé.

Suspectant une tuberculose surajoutée, on pratique une réaction de Mantoux qui est faiblement positive à 1OO unités. La radio pulmonaire est normale. Le tubage gastrique retire, à 2 reprises, un bacille identifié comme du B.K. humain : l'enfant est donc envoyé en sanatorium.

Numéro de publication	Année de publication	Auteurs	Références	Sexe	Age de la vaccination	Age du décès	Pages dans cette thèse
I	1953	Hollström	69	F	2 jours	15 mois	61
II	1954	Meyer	100	M	7 ans	9 ans	62
III	1954	Thrap-Meyer	122	M	19 ans	24 ans 1/2	64
IV	1955	Falkmer	42	M	4 jours	7 mois	66
V	1956	Araya	3	?	?	?	68
VI	1958	Dzieniszewska-Klepacka	39	F	Naissance	6 mois	69
VII	1958	Ramon-Guerra (1)	110	M	Naissance	5 mois	70
	1958	Ramon-Guerra (2)	110	F	Naissance	6 mois 1/2	71
VIII	1959	Chiari	24	F	4 jours	6 mois	72
IX	1960	Aritzia	3	F	2 jours	4 mois 1/2	73
X	1963	Gardborg	47	F	1 Mois 1/2	7 mois	74
XI	1963	Bouton	18	M	4 jours	9 mois	76
	1965	Notre malade		M	1 mois 1/2	5 mois 1/2	

Mais l'évolution est défavorable et, malgré la Streptomycine et le P.A.S., on voit apparaître progressivement de multiples adénopathies dont un bon nombre s'abcèdent et se fistulisent. Leur pus contient un bacille identifié cette fois comme B.C.G. ; on découvre alors que les examens précédents n'avaient pas comporté les épreuves permettant de différencier les bacilles humain et bovin, et l'on estime que le diagnostic de B.K. humain était erroné.

L'état de l'enfant continue à empirer : les adénites, abcès et fistules ne font que se multiplier et il apparait d'importantes adénopathies médiastinales et abdominales. De vastes ulcérations se forment au siège du vaccin, au cou et à la face. Il se constitue une hépato-splénomégalie. La fièvre est à peu près continuelle, sauf vers les derniers temps, et l'état général s'altère considérablement, menant à une émaciation comparée par les auteurs à celle des prisonniers de camp de concentration.

Le bacille, primitivement sensible à la Streptomycine, lui devint résistant au bout d'un an. On adjoignit alors de l'I.N.H., qu'il fallut arrêter en raison de convulsions. Celles-ci se répétèrent néanmoins, puis apparurent des oedèmes, l'obnubilation, le coma et finalement la mort après 2 ans de maladie.

Les auteurs soulignent qu'à aucun moment de l'évolution ne s'observèrent de manifestations pulmonaires, urinaires ni ostéo-articulaires. Autrement dit, pas de signe de diffusion hématogène mais envahissement massif et exclusif du système lymphatique. Aucun des médecins amenés à examiner ce malade n'avait encore vu pareil cas ; on retrouva cependant une description des anciens auteurs sous le nom de "Severe malignant form of Scrofulosis" : c'était exactement le même tableau.

On a très peu de renseignement sur l'hématologie de ce malade, si ce n'est la notion d'une grande anémie.

L'autopsie pratiquée par le Pr. Engelbreth-Holm conclut à une "Tuberculose atypique". En effet les poumons contenaient des infiltrats confluents, fermes, secs, sans nécrose caséeuse ; les parois alvéolaires au sein de ces infiltrats étaient épaissies et contenaient d'abondantes cellules, tandis que le conjonctif présentait des dépôts amorphes de calcium. Un abcès lobaire supérieur gauche était le seul territoire pulmonaire contenant des bacilles acido-alcoolo-résistants. Quant aux ganglions médiastinaux et abdominaux, ils étaient considérablement hypertrophiés, abcédés, avec une nécrose caséeuse intense mais une minime réaction de granulation ; enfin ils fourmillaient de bacilles acido-alcoolo-résistants.

Ces bacilles pulmonaires et ganglionnaires ont été, de même que ceux recueillis in vivo, identifiés par le Pr Jensen comme du B.C.G.

Et Meyer conclut : "Le bacille de Calmette et Guérin, intro-"duit par vaccination, peut produire une tuberculose fatale chez "l'homme. Le tableau clinique fut très spécial : tuberculose maligne "disséminée par envahissement exclusivement lymphatique".

°
° °

III. Presqu'en même temps, nous l'avons vu, était publiée l'observation norvégienne de THRAP-MEYER (122). Il s'agit cette fois d'un jeune homme de 19 ans, vacciné au bras droit par la méthode des piqûres multiples de Rosenthal et Birkhaug. Les autres personnes vaccinés avec le même lot n'ont eu aucun ennui. Il n'en fut pas de même pour ce patient qui, un an plus tard, présenta une adénopathie axillaire droite suppurée. On eut alors la surprise de constater que sa cuti-réaction, qui avait été discrètement positive 6 semaines après la vaccination, était à présent négative. L'adénite fut incisée mais l'évolution ultérieure fut une succession désespérante d'accidents divers qui s'étalèrent sur 4 années. C'est ainsi qu'on observa successivement :

- des douleurs de la main et de la hanche gauches, étiquetées "rhumatismes",
- une collection purulente sous-cutanée thoracique en rapport avec une "carie" costale,
- une méningite séreuse,
- un abcès ganglionnaire et une fistule thoracique,
- une condensation pulmonaire,
- une spondylite,
- une pleurésie avec épanchement,
- un foyer nécrosant du trochanter et de la rotule gauches.

Il se développa enfin une paraplégie spasmodique et le sujet finit par mourir 5 ans et demi après la vaccination.

Un bacille acido-alcoolo-résistant fut isolé à partir de 16 prélèvements portant sur ces localisations variées, et fut identifié par Oeding et Hesselberg (105) comme du B.C.G. streptomycinosensible. Pourtant le traitement par les 3 anti-tuberculeux était resté sans effet.

Parmi les examens complémentaires pratiqués chez ce malade, deux présentent un intérêt tout spécial :

- d'une part la vitesse de sédimentation parce que ce sujet était connu pour avoir, depuis l'enfance et pour une raison mystérieuse, un chiffre de 40 mm. En cours de maladie, elle s'élevé d'abord à 70 puis descendit à 15 ;

- par ailleurs une électrophorèse fut pratiquée une semaine avant la mort : elle montra une hyper-gammaglobulinémie à 44,2 %.

Quant aux constatations anatomo-pathologiques, elles furent les suivantes : in vivo, cinq biopsies de tissu de granulation ou de tissu osseux ou lymphatique ont été faites. Elles ont toutes montré une infiltration cellulaire diffuse de cellules épithélioïdes, lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires, mais jamais la formation de tubercule véritable. A l'autopsie pratiquée par Waaler et Oeding (127) les poumons présentaient des nodules assez semblables à de tout petits tubercules, confluents par endroits mais sans aspect de nécrose ni de caséification. Leur aspect histologique était semblable à celui des biopsies ci-dessus décrites. De nombreux bacilles acido-alcoolo-résistants y étaient visibles et se révélèrent être du B.C.G.. Les ganglions hilaires, mésentériques et cervicaux étaient hypertrophiés mais sans nécrose caséeuse ; ils montrèrent de nombreux nodules plasmocytaires et une augmentation des cellules réticulaires.

Il faut encore noter parmi les constatations d'autopsie :

- une importante destruction vertébrale allant de C7 à D8 ; dans ces foyers rachidiens, et de même dans le trochanter et la rotule gauches, on a trouvé un aspect nécrotique, la présence de B.C.G., mais pas de formation de tubercules.
- Vessie et rectum présentaient deux ulcérations face à face, contenant du B.C.G., en partie intra-cellulaire dans un tissu de granulation analogue à celui des biopsies faites in vivo.
- La rate montrait des corpuscules de Malpighi hypertrophiés en partie. La réaction amyloïde fut négative. On ne trouva ni tubercule ni tissu de granulation, mais de nombreux dépôts pigmentaires donnant une réaction positive pour le fer.

Enfin les auteurs soulignent, partout où l'on trouva une réaction plasmocytaire, la forte pyroninophilie de ces cellules.

Et Thrap-Meyer conclut : "Une infection généralisée a été "déclenchée par la vaccination B.C.G. . Elle a entrainé de multi-"ples foyers, en particulier dans les os, le système lymphatique et "les poumons. Ces lésions contenaient des B.C.G. typiques dont la "virulence, après nombreux examens, était inchangée".

"Histologiquement une réaction inflammatoire diffuse, sans "formation de tubercule, caractérisait ces lésions".

"Il est intéressant de noter qu'au point de vue humoral une "réaction d'immunité s'est nettement produite, avec plasmocytes "nombreux et pyroninophiles, et hyper-gammaglobulinémie. De "cette réaction d'immunité on peut rapprocher la transitoire positi-"vité de la cuti-réaction".

"Mais aucune explication ne rend compte de la diminution de "résistance tissulaire envers les bacilles qui ont pu diffuser et se "multiplier à loisir chez ce patient. L'accélération de la sédimenta- "tion depuis plusieurs années et le dépôt de fer dans la rate, sont 2 "faits à noter ; mais il est impossible de dire s'ils ont un rapport "quelconque avec cette baisse de résistance tissulaire".

°
° °

IV. En 1955 paraissait un deuxième cas suédois et il est curieux de constater que ces 4 premières publications se sont ainsi groupées dans les Pays Scandinaves et en quelques brèves années. Il s'agit cette fois d'un garçon dont l'histoire est rapportée par FALKMER, LIND ET PLOMAN (42).

Aucune tuberculose n'est connue dans son entourage. Le B.C.G. lui est administré par voie intradermique à la cuisse gauche à l'âge de 4 jours. Plusieurs autres enfants ont bénéficié sans accident du même lot vaccinal.

L'enfant est nourri au sein jusqu'à 4 mois et demi. A partir de 2 mois, il présente un eczéma. A 6 mois apparaissent quelques adénopathies inguinales gauches puis des troubles respiratoires dont le caractère rebelle amène l'hospitalisation.

A l'entrée l'enfant est en mauvais état général, émacié et déshydraté, avec des signes nets de rachitisme. Les manifestations respiratoires sont importantes avec cyanose, et la radiographie montre des opacités au sommet gauche et aux deux bases. Au siège du B.C.G. s'observe une induration de un cm de diamètre avec nécrose centrale, et l'on palpe des ganglions inguinaux du même côté. Quatre autres choses frappent les observateurs : l'absence de fièvre, l'accélération modérée de la vitesse de sédimentation, l'absence d'hyperleucocytose puisqu'il y a 6.900 globules blancs dont 23,5 % de lymphocytes ; enfin la négativité de l'intradermo-réaction à 1 mg.

Malgré le traitement comprenant entre autres la Streptomycine et deux transfusions, les lésions pulmonaires s'aggravent, l'état général s'effondre et l'enfant meurt à 7 mois, 12 jours après son admission. Voici les principales trouvailles faites à l'autopsie.

- au siège de la vaccination existait une ulcération cutanée au-dessous de laquelle s'observaient des tubercules typiques et de grandes zones de nécrose caséeuse, le tout fourmillant de bacilles acido-alcoolo-résistants ;

- les ganglions étaient macroscopiquement peu modifiés, et en tous cas ne présentaient ni nécrose ni calcification. Mais l'histologie était très particulière : d'une part on voyait d'innombrables bacilles acido-alcoolo-résistants, surtout dans le cortex et les sinus sous-capsullaires, mais aucune image de tubercule, cellule géante ni nécrose caséeuse. D'autre part, si la médullaire était à peu près intacte, en revanche la structure normale du cortex était remplacée par des cellules épithélioïdes ; les follicules y étaient difficiles à voir et ne comportaient pas de nodules secondaires. Les bacilles ganglionnaires furent formellement identifiés comme du B.C.G. par le Laboratoire de Bactériologie de Gothenburg.

- Foie et rate ne présentaient que peu de modification. On y voyait quelques tubercules épithélioïdes mais pas de cellule géante, pas de nécrose caséeuse ; enfin des bacilles acido-alcoolo-résistants y étaient présents mais très rares.

- Quelques plasmocytes étaient visibles dans les ganglions, le foie et la rate.

- Du plus haut intérêt apparaît la description du thymus, très petit, (6 grammes) avec un cortex très réduit aux corpuscules de Hassal presque complètement absents. La glande apparaissait formée surtout de médullaire ; elle contenait des bacilles acido-alcoolo-résistants mais pas d'image spécifique tuberculeuse.

- Egalement remarquable est la description des poumons qui présentaient d'importantes lésions surtout dans les 2 lobes supérieurs. On n'y voyait ni tubercule épithélioïde, ni nécrose caséeuse, et aucun germe, mais un aspect de pneumonie très particulière. En effet l'infiltration intra-alvéolaire , tout comme celle qui s'observait dans les septa inter-alvéolaires notablement élargis, était faite surtout de monocytes et de macrophages. Par contre les granulocytes, lymphocytes et plasmocytes y étaient peu représentés. Cet aspect fut mal compris à l'époque. Néanmoins les auteurs furent frappés par sa ressemblance avec les descriptions de Meyer et de Thrap-Meyer (Hollström et Hard, de leur côté, n'avaient donné aucun détail sur l'anatomo-pathologie pulmonaire de leur malade). Les cultures et inoculations de matériel pulmonaire ayant fourni, malgré l'absence de germe visible à l'examen direct, un bacille acido-alcoolo-résistant identifié comme B.C.G., Falkmer et ses coll. conclurent que la pneumonie à B.C.G. semble revêtir régulièrement un caractère très particulier.

Or, 9 ans plus tard, une publication de BONNEVIER, KILLANDER, OLDING ET VAHLQUIST (17) vint éclairer d'un jour nouveau le cas de Falkmer. On apprit en effet, que les parents de cet enfant eurent 5 ans plus tard une fille qui s'est élevée sans histoire, puis un garçon 4 ans après. En raison de l'accident survenu chez l'aîné, le B.C.G. ne fut pas administré aux deux autres. Cependant le gar-

çon tomba malade à 4 mois et mourut à 6 mois 1/2 dans un tableau typique de double carence globulinique et lymphocytaire : O, 95 g/litre de gammaglobulines et traces de bêta 2 globulines ; 1.176 lymphocytes in vivo tandis que la vérification montrait un aspect d'alymphoplasie absolument caractéristique au niveau du minuscule thymus (1,7 g.) et des tissus lymphoïdes. En outre l'aplasmocytose de cet enfant était absolue.

A la lumière de ces faits, il devint très vraisemblable que le premier enfant fût lui aussi atteint de dysgénésie lymphocytaire. Il avait par contre une certaine capacité plasmocytaire, mais sans doute médiocre : et c'est pourquoi Falkmet estime, a posteriori, que ses lésions pulmonaires étaient celles d'une pneumonie à Pneumocystis carinii ; elles en avaient tous les critères sauf la riche infiltration plasmocytaire qui caractérise les formes habituelles et que cet enfant était incapable de produire.

Par ailleurs, en concluant leur article de 1955, les Suédois estiment que le contraste entre l'abondance intra-ganglionnaire de bacilles à virulence inchangée (donc quasi nulle) et l'absence de modification histologique typiquement tuberculeuse (cellules géantes et nécrose caséeuse) suggère une faiblesse considérable du terrain. Mais à cette faible résistance ils ne trouvent aucune explication satisfaisante.

°
° °

V. L'année suivante, dans une communication à la Société Chilienne de Pédiatrie, ARAYA, GANTES et GUZMAN font part d'un nouveau cas. Il nous a été malheureusement impossible de trouver le compte-rendu de cette séance du 12 avril 1956, mais un résumé des constatations nécropsiques et des conclusions est fourni par Ariztia (3) : "On trouva des lésions histo-pathologiques dans les gan-"glions lymphatiques, spécialement dans ceux qui correspondaient "au siège de l'inoculation du B.C.G., ainsi que dans le système os-"seux. Il s'agissait de lésions de réticulo-endothéliose, avec impor-"tante accumulation de bacilles acido-alcoolo-résistants phagocytés "dans de grandes cellules mononucléaires. Les rapporteurs s'étaient "demandé si le B.C.G., en se généralisant avait pu provoquer ces "lésions avec leur caractère de réticulo-endothéliose ou si, à l'inver-"se, une réticulo-endothéliose primitive avait permis la multiplica-"tion et la généralisation du B.C.G.".

°
° °

VI. Deux ans plus tard, en 1958, on trouve sous la plume de DZIENISZEWSKA-KLEPACKA et LEWICKI (39, 85) l'histoire d'une petite Polonaise de milieu médical, dont les parents avaient été déjà éprouvés : leur première fille était morte à 9 mois dans des circonstances mal définies (une septicémie semble-t-il). Un garçon naquit par la suite, se développa normalement et était âgé de 3 ans lorsqu'advint l'histoire de cette troisième enfant. Aucun contact tuberculeux n'étant connu dans l'entourage, c'est par principe qu'elle fut vaccinée, à la naissance, par le B.C.G. intra-dermique au bras gauche.

A partir de 2 mois, son entourage s'inquiète parce qu'elle mange mal, grossit mal et présente des épisodes diarrhéiques à répétition. A 5 mois, elle fait une rougeole, suivie d'une infection broncho-pulmonaire et rhino-pharyngée qui ne s'arrange pas malgré l'antibiothérapie. C'est dans ces conditions qu'elle est hospitalisée.

A l'entrée, on note un état général altéré, un aspect fatigué, un teint gris et cyanosé, une dyspnée importante. L'enfant tousse et présente une abondante sécrétion purulente nasale. La température traine depuis 10 jours à 38.

La réaction vaccinale est inhabituelle : c'est une eschare d'assez importante dimension, entourée d'un contour bleu-rosâtre. Il n'est pas fait mention d'adénopathie. L'intra-dermo-réaction à 1/1.000 reste négative. La radiographie thoracique montre à gauche une opacité de faible intensité dans les régions supérieure et moyenne du champ, et de discrètes adénopathies hilaires surtout visibles en tomographie ; à droite apparaissent des opacités réticulo-nodulaires.

Dans le sang, la sédimentation est à 15-36 mm, la leucocytose à 16.000 (formule non précisée) et l'électrophorèse montre une forte hypo-gammaglobulinémie.

Enfin l'importance des troubles digestifs fait pratiquer des coprocultures, toujours négatives, et une étude des ferments digestifs qui s'avèrent considérablement diminués.

Antibiotiques et extraits pancréatiques n'empêchent pas l'aggravation de l'état général, digestif et respiratoire, avec progression des lésions à la radio. La mort survient à 6 mois au 23ème jour de l'hospitalisation. Les principales découvertes de l'autopsie furent :

- d'abord des granulations miliaires disséminées dans le péritoine, le foie, la rate, les poumons, les ganglions médiastinaux, cervicaux et axillaires, et sous la peau à l'endroit de la vaccination. Ces granulations étaient formées d'un caséum central entouré de cellules épithélioïdes et lymphoïdes, mais sans cellule géante. L'examen bactériologique y trouva des bacilles acido-alcoolo-résistants ne tuberculisant ni le cobaye ni le lapin, tandis que l'étude simultanée du vaccin ne le montrait nullement modifié.

- L'aspect histologique pulmonaire était assez spécial, réalisant une hépatisation avec infiltration alvéolaire et interstitielle d'éléments mononucléés divers, parmi lesquels on voyait des cellules épithélioïdes.
- Enfin, trois constatations très particulières furent faites : une dégénérescence quasi totale du pancréas avec infiltration graisseuse et conjonctive, une extrême hypoplasie surrénale, une hypoplasie des cellules éosinophiles anté-hypophysaires.

Les auteurs pensent que cette enfant avait une considérable diminution de résistance liée aux lésions graves du pancréas et des glandes endocrines, et objectivées notamment par l'hypo-gammaglobulinémie. Sur ce terrain particulier le B.C.G. a eu la possibilité de créer une septicémie mortelle.

°
° °

VII. La même année, parait un intéressant article de RAMON-GUERRA, QUEIROLO ET TEMESIO (110, 94). Cette étude comporte, en effet, à propos de 2 cas, chaque fois une histoire familiale méritant de retenir l'attention.

Il s'agit d'abord du fils premier-né d'un couple de cousins germains. Cet enfant naît en milieu sanatorial, il est donc vacciné à la naissance par la méthode des piqûres multiples au bras droit. Dès les premiers jours de la vie apparait un muguet qui va résister absolument à tous les traitements. A 2 mois 1/2, l'enfant présente un épisode oedémateux généralisé qui reste inexpliqué. A 4 mois, son état s'altère soudain : la fièvre à 39 s'accompagne de signes respiratoires graves et on constate lors de l'hospitalisation :

- une dermatose de Leiner-Moussous,
- un muguet très important, non seulement buccal mais aussi périnéal, et la recherche de Candida est positive dans les selles et les urines.
- Les signes physiques et radiologiques sont massifs au niveau de l'hémithorax droit, avec adénopathie latéro-trachéale du même côté.
- On note enfin une adénopathie axillaire correspondant au vaccin. Sa ponction retire un pus contenant des bacilles acido-alcoolo-résistants à l'examen direct. Par contre l'aspect de la lésion vaccinale n'est pas précisé.
- Une fistule atone en région pectorale droite, une tuméfaction testiculaire droite d'allure kystique complètent le bilan clinique à l'entrée.

La cuti-réaction reste négative, l'intra-dermo-réaction également.

La numération montre "une leucocytose normale" comportant 84 % de polynucléaires, 5 % de lymphocytes et 11 % de monocytes.

Le diagnostic posé étant celui de Bécégite et Candidose associées, un intense traitement est institué avec entre autres Streptomycine et INH. Mais l'aggravation est inexorable, le muguet se propage au larynx, les lésions pulmonaires s'étendent, l'état général s'effondre et l'enfant meurt à 5 mois.

Contrairement aux observations précédentes, celle-ci ne comporte pas de vérification et la seule donnée bactériologique est celle d'un bacille acido-alcoolo-résistant dans le pus de l'adénite axillaire. L'identification précise de ce bacille n'est pas affirmée mais le diagnostic de Bécégite ne fait néanmoins pas de doute pour les auteurs.

Après ce premier enfant vont naître un second garçon, qui meurt à quelques mois au terme d'une histoire infectieuse grave où dominent des manifestations cutanées, un muguet intense et une pneumopathie gravissime. Puis naît une fille qui se porte bien jusqu'à 5 mois où elle meurt d'une Pneumonie interstitielle, vérifiée par autopsie. Enfin naît un garçon chez qui une électrophorèse faite à 3 mois et demi, montre 2,95 g/litre de gammaglobulines. Il a 16 mois au moment de la publication et n'a jamais été particulièrement malade.

De l'étude de cette première famille, les auteurs concluent à une hypo-agmmaglobulinémie familiale. Ils appuient leur hypothèse sur la consanguinité des parents (révélant un facteur récessif), sur la forte mortalité au terme d'infections sévères comportant un grave muguet et se terminant par une pneumopathie fatale, sur l'évolution atypique du B.C.G. chez le seul qui l'a reçu (avec cuti-réaction restant négative), enfin sur l'hypo-gammaglobulinémie constatée chez le 4ème enfant. On peut en réalité discuter ce dernier critère, 3 g./litre étant un chiffre acceptable chez un enfant de 3 mois 1/2.

Le deuxième cas rapporté par les Uruguayiens concerne la fille première-née de parents non consanguins. Elle est vaccinée à la naissance par voie intra-dermique au bras droit. L'évolution locale est très atypique avec apparition de trois ulcérations profondes et persistantes, accompagnées à partir de 6 mois d'une adénopathie axillaire bientôt fistulisée. Puis apparaissent un muguet buccal massif et une pneumopathie gravissime qui emporte l'enfant en quelques jours à 6 mois 1/2. Dans ce deuxième cas, bien que la cuti-réaction ne soit pas précisée, et qu'il n'y ait ni preuve bactériologique ni vérification post-mortem, le diagnostic de Bécégite atypique est également certain pour les auteurs. Il est intéressant de remarquer que dans l'un et l'autre cas, un important muguet s'est installé, et que la mort a été le fait d'une grave pneumopathie.

Surtout, comme pour la famille précédente, les malheurs de cette autre famille vont se perpétuer avec leur deuxième enfant, un garçon qui tombe malade à 3 mois avec fièvre, anorexie et perte de poids. L'altération de l'état général entraîne l'hospitalisation mais la mort survient trois jours plus tard. Cet enfant avait reçu lui aussi le B.C.G. à la naissance, mais il n'a présenté aucune manifestation de bécégite anormale. Il n'a pas davantage succombé à un muguet, ni à une pneumopathie.

Ces parents vont enfin perdre leur 3ème enfant, une fille également vaccinée par le B.C.G. à la naissance mais pour laquelle, comme pour le précédent, les auteurs n'estiment pas pouvoir retenir le diagnostic de bécégite anormale. Par contre son histoire associe des manifestations broncho-pulmonaires à rechutes à partir de 2 mois 1/2, un muguet buccal et périnéal à partir de 6 mois, puis des abcès du cuir chevelu et des adénopathies suppurées. La mort survient à 10 mois dans un tableau surtout respiratoire. Une électrophorèse a pu être faite chez cette dernière patiente : elle objectiva une agammaglobulinémie. Cette tare semble donc pour les auteurs, caractériser les deux familles ici étudiées.

En résumé il y a là les observations de sept enfants répartis en deux familles. A l'exception du dernier-né de la première famille, tous sont morts avant 10 mois. Muguet et Pneumopathie terminale apparaissent comme dénominateur commun à tous ces décès, sauf pour un enfant de la seconde famille. En outre, l'aîné de chaque famille a certainement présenté une Bécégite grave qui a eu sa part de responsabilité dans la mort.

L'agammaglobulinémie ayant été fortement suspectée pour la première famille et formellement prouvée dans la seconde, les auteurs estiment que cette tare doit être systématiquement recherchée en présence d'un muguet extensif, de troubles broncho-pulmonaires graves, d'une bécégite atypique, et a fortiori devant les combinaisons diverses de ces anomalies. Elle doit également être suspectée en cas de consanguinité des parents.

°
° °

VIII. C'est en Autriche qu'est signalé, en 1959, l'accident suivant. On n'a que très peu de renseignements cliniques, le compte-rendu de CHIARI ET ZISCHKA (24) ne faisant pratiquement état que des données anatomo-pathologiques et bactériologiques. On sait simplement qu'il s'agissait d'une fille, vaccinée à quatre jours et morte à 6 mois. Aucune anomalie ne fut relevée chez les autres enfants vaccinés avec le même lot.

Les constatations anatomiques furent les suivantes :

1 - Un petit ulcère au siège vaccinal.

2 - Une importante augmentation de volume des ganglions lymphatiques, surtout dans la racine du mésentère et encore plus en région rétro-péritonéale. Ces ganglions contenaient du pus et du caséum. Au microscope, on était frappé par des éléments réticulaires considérablement hypertrophiés et remplis de bacilles acido-alcoolo-résistants. Mais nulle part cette prolifération réticulaire n'avait réalisé d'image tuberculeuse ; on ne voyait notamment aucune cellule géante.

3 - La rate était très grosse (9,5 x 5 x 3 cm), avec plusieurs foyers grisâtres visibles sous la capsule. Histologiquement on trouvait la même hypertrophie réticulaire que dans les ganglions.

4 - Les poumons présentaient une tranche de section évoquant, à l'oeil nu, une pneumonie interstitielle plasmocytaire. Les alvéoles étaient remplis par une masse homogène. Les cloisons inter-alvéolaires étaient épaissies mais aucun plasmocyte ne participait à leur infiltration. De rares bacilles acido-alcoolo-résistants étaient présents mais aucun autre germe (en particulier, pas de Pneumocystis carinii).

Bactériologiquement, le matériel ganglionnaire fournit un bacille formellement diagnostiqué B.C.G.. Ses propriétés étaient restées rigoureusement inchangées, sans le moindre regain de virulence.

Les auteurs concluent à une faiblesse particulière du terrain. Une agammaglobulinémie, dont le retentissement est connu sur les possibilités de défense anti-microbienne, n'a pas été positivement recherchée du vivant de la malade. Mais l'absence de plasmocytes constatée post-mortem la rend très vraisemblable.

°
° °

IX. Un quatrième cas sud-américain est relaté en 1960 par ARIZTIA, MORENO, GARCES ET MONTERO (3). Il s'agit d'une fille, première née de parents bien portants, vivants dans un milieu sans tuberculose connue. Elle est vaccinée à 2 jours par voie intradermique. A un mois, la lésion vaccinale prend l'aspect d'une ulcération profonde et suppurante ; rien n'est dit sur l'état ganglionnaire correspondant. A 3 mois 1/2, l'enfant est sevrée ; il apparait alors une rhino-pharyngite et une toux coqueluchoïde persistantes. Ces manifestations rebelles, jointes à la chronicité de l'ulcération vaccinale, font hospitaliser l'enfant. Son état général est altéré, la fièvre oscille autour de 38 ; les signes physiques et radiologiques sont discrets (sommet droit).

Cuti-réaction, intra-dermo-réaction à 1/1.000 et à 1/10 restent négatives. L'hémogramme comporte 3.800 leucocytes dont 78 % de polynucléaires, 11 % de lymphocytes et 11 % de monocytes. Le protéinogramme comporte 59,5 g/litre de protéines totales dont 5,5 g./litre de globulines gamma.

Le traitement de cette enfant, d'abord par Pénicilline et Chloramphénicol, n'empêche pas l'aggravation rapide de sa condition générale. Au bout de 3 semaines la leucopénie initiale est remplacée par une hyper-leucocytose à 17.600 dont 88 % de polynucléaires, 10 % de lymphocytes et 2 % de monocytes.

Au traitement initial furent adjoints Streptomycine et INH, mais la mort survint néanmoins une semaine après cette modification thérapeutique, à l'âge de 4 mois 1/2. L'ulcération vaccinale n'avait pas cessé de suppurer. On trouva à son niveau ainsi que dans les ganglions, la rate et les poumons, une réaction inflammatoire granulomateuse avec cellules épithélioïdes, histiocytes et lymphocytes. Mais il n'existait ni tubercule, ni caséification et la nécrose ne s'observait qu'au niveau de l'ulcération vaccinale.

Toutes ces lésions étaient riches en bacilles acido-alcoolo-résistants que l'étude par culture et inoculation a identifié comme B.C.G.. La virulence du germe étant restée inchangée, les auteurs concluent que l'évolution fatale doit être attribuée à une défaillance du terrain. La nature de cette défaillance ne leur apparait pas clairement, et en tout cas ils excluent le rôle d'une Dysprotéinémie car cette enfant présentait un taux de gamma-globulines en accord avec son âge.

°
° °

X. Un nouveau cas Scandinave est publié en 1963 par GARDBORG, IVERSEN, TORHEIM ET HESSELBERG (47). C'est une petite norvégienne, quatrième et dernière née. Il y avait eu d'abord un garçon, mort à 5 mois après une maladie associant otite, broncho-pneumonie, entérite et exanthème généralisé ; l'électrophorèse avait montré des protéines sériques normales. Puis une fille était morte à son tour à 5 mois 1/2 au terme d'épisodes infectieux répétés, respiratoires et digestifs. Le troisième enfant fut une fille, qui reçut à un an le B.C.G., vira sa cuti-réaction sans incident et va bien depuis.

Enfin naquît l'enfant qui devait faire l'objet de cette publication. Dès l'âge de 2 semaines, elle commence à présenter une moniliase buccale rebelle et une diarrhée récidivante. Elle a un mois lorsque son père sort de sanatorium, guéri d'une tuberculose pulmo-

naire qui a bien réagi au traitement. L'enfant est néanmoins vaccinée par le B.C.G., à l'âge de 6 semaines, par voie intra-dermique, en même temps que deux autres sujets dont l'histoire sera normale.

En revanche, la jeune patiente en question s'enrhume et tousse dès le surlendemain de la vaccination ; la moniliase buccale et les attaques de diarrhée continuent dans les semaines suivantes. Deux mois après la vaccination, on contrôle la cuti-réaction : elle est négative. L'évolution locale ne comporte "aucune complication, aucune adénopathie".

Mais les manifestations intestinales, mycosiques et respiratoires finissent par faire hospitaliser l'enfant à l'âge de 5 mois ; elle présente alors en outre, une otite bilatérale. L'évolution locale du B.C.G. est toujours sans particularité, sans adénopathie. La cuti-réaction reste négative à plusieurs recherches. L'image thoracique est normale. Il y a 13.000 leucocytes par mm3 mais la formule n'est pas précisée. Enfin l'électrophorèse révèle une agammaglobulinémie, alors que les protéines totales sont à 66 g. par litre.

Sous traitement (antibiotiques, antimycosiques, paracentèses) les otites guérissent mais l'état de l'enfant ne s'améliore pas. Au bout de 15 jours s'installe une fièvre d'allure septicémique avec montée de la leucocytose à 30.000 ; la formule n'est toujours pas précisée. On découvre à ce moment une masse abdominale, ferme, irrégulière, de la taille d'une orange, semblant fixée à la paroi postérieure. Les examens radiologiques avec substance de contraste la font considérer comme un processus expansif dans la région pancréatique.

Le reste de l'examen clinique est entièrement normal ; l'absence de toute adénopathie est particulièrement soulignée. L'image thoracique est toujours normale. La vitesse de sédimentation est à 14 mm. Les hémocultures ne poussent pas. Le L.C.R. et la moëlle osseuse sont vérifiés et ne montrent aucune anomalie.

Une nouvelle électrophorèse révèle bien l'apparition de 10 g. par litre de gammaglobulines, mais l'enfant avait été transfusée et une troisième exploration montrera la chute de ce taux à 2 g.

Tous les traitements (comportant notamment Streptomycine et corticoïdes) restent inefficaces et la mort survient finalement dans un état convulsif à l'âge de 7 mois, 5 mois 1/2 après la vaccination.

La vérification révéla que la masse pré-pancréatique était constituée de nodules lymphatiques dilatés avec nécrose caséeuse centrale et bordure de tissu spécifique contenant des cellules épithélioïdes et de nombreux lymphocytes. Un aspect semblable avec nécrose caséeuse importante, s'observait au niveau de foyers disséminés dans les poumons, le pancréas, la rate, le foie, les reins et les surrénales.

Partout les colorations spéciales révélèrent d'innombrables bacilles acido-alcoolo-résistants, et le caséum de la masse prépancréatique permit la culture d'un germe dont les propriétés furent sur les animaux celles du B.C.G.

Ce B.C.G. ne présentant aucune anomalie particulière et en tout cas aucun regain de virulence, c'est encore à une déficience du terrain que les auteurs attribuèrent le décès. Sans s'expliquer cette fragilité spéciale, ils concluent qu'on peut hésiter à vacciner les enfants ayant présenté antérieurement une diminution de résistance aux infections.

°
° °

XI. Enfin la dernière publication avant la nôtre vient d'Angleterre, sous la plume de BOUTON, MAINWARING ET SMITHELLS (18) en 1963. C'est un garçon né de parents bien portants et vacciné à 4 jours en région deltoïdienne gauche par une méthode non précisée. A 6 semaines apparait la réaction vaccinale qui devient bientôt une ulcération suintante. A 6 mois l'enfant est hospitalisé et l'on incise une adénite axillaire dans le pus de laquelle l'examen révèle un bacille acido-alcoolo-résistant. On note à ce moment que la lésion vaccinale suinte toujours.

A partir de 7 mois, l'état général s'altère, une toux rebelle apparait et l'enfant est réhospitalisé à 9 mois, en triste état, ne pesant que 5.700 g. On note une "éruption curieuse" sur la face, quelques pétéchies hémorragiques sur les jambes. La lésion vaccinale et l'incision axillaire suintent toujours. La radiographie montre une image miliaire diffuse. L'intradermo-réaction à 1/100 reste négative.

Le sang contient 9.000 globules blancs dont 7 % de lymphocytes. Il y a 53 g./litre de protéines sériques, dont 2,1 g/litre de gamma-globulines d'après l'examen sur papier. L'analyse immuno-électrophorétique précise en fait un taux de O,2 g/l pour les gamma-globulines et 6 % du sérum normal standard pour la bêta 2M globuline. Par contre les chiffres des parents sont normaux.

Enfin la moëlle osseuse est normale mais ne contient pas de plasmocytes.

L'ensemble de ces données fait porter le diagnostic d'hypogammaglobulinémie avec soit dissémination de B.C.G., soit Pneumonie à Pneumocystis carinii. Malgré le traitement (INH, Streptomycine, PAS, Gammaglobuline), l'état s'aggrave rapidement, la détresse respiratoire devient extrême et la radiographie montre une

confluence des opacités juste avant la mort qui survient au terme d'une hospitalisation de quelques jours seulement.

L'autopsie découvre :

- au point d'inoculation, une pullulation de bacilles acido-alcoolo-résistants mais pas de caséum. A peine existe-t-il une petite réaction cellulaire faite de macrophages.
- dans les poumons, on fait deux constatations : d'une part, il existe un envahissement par le Pneumocystis carinii mis en évidence par les colorations spéciales ; mais on est frappé par l'absence de réaction cellulaire inflammatoire dans les lumières et parois alvéolaires et dans le tissu interstitiel. D'autre part, on trouve quelques nodules miliaires faits de cellules épithélioïdes sans caséum ni nécrose, sans lymphocyte non plus. Ces nodules contiennent des bacilles acido-alcoolo-résistants.
- Des nodules analogues sont trouvées au niveau de différents viscères : foie, rate et surrénale gauche en particulier.
- Enfin on est frappé par la pauvreté générale du tissu lymphoïde. Les ganglions axillaires bourrés de bacilles acido-alcoolo-résistants, contiennent exclusivement des cellules endothéliales ; amygdales et végétations sont microscopiques et ne contiennent pratiquement pas de tissu lymphoïde.

Quant à l'étude bactériologique, elle fut menée à partir des ganglions axillaires et de nodules hépatiques. L'identification du B.C.G., bien que pas absolument certaine, est néanmoins donnée comme "hautement vraisemblable".

Et la conclusion des auteurs est la suivante : "Le décès de cet "enfant est attribué au Pneumocystis carinii, germe qui tue souvent "les organismes aux défenses affaiblies et tout particulièrement, sem-"ble-t-il, ceux qui présentent un désordre du système réticulo- endothé-"lial. Or il est certain que le faible taux de gammaglobulines n'est que "le reflet du faible développement du système lymphoïde : ou bien les "lymphocytes ne sont pas élaborés, ou bien ils ne peuvent pas se diffé-"rencier en plasmocytes transporteurs de gammaglobulines. Le dé-"ficit cellulaire apparait donc beaucoup plus chargé de responsabilité "que le déficit en globulines ; on peut à ce propos remarquer que chez "les adultes atteints de pneumonie à Pneumocystis carinii, le taux des "gammaglobulines a été trouvé normal chaque fois qu'il a été mesuré, "mais en bien des cas existait une affection maligne du système réti-"culo-endothélial.

"La dissémination du B.C.G. semble devoir être considérée "comme une conséquence de l'état pathologique de ces patients plutôt "que comme sa cause. En effet un certain degré de dissémination sys-"témique doit être accepté comme une suite normale de la vaccina-"tion ; mais ici la dissémination extensive semble due à l'état patho-"logique du terrain. Il est hautement souhaitable que chaque nouveau

"cas soit minutieusement étudié dans cet esprit. Le B.C.G. a déjà "dû se relever d'un scandale dont il n'était pas responsable ; il se- "rait dommage qu'il soit condamné pour des décès pouvant relever "d'autres étiologies".

oOo

Telles apparaissent les onze publications réunissant douze cas de mort dont la responsabilité est attribuée au B.C.G. (encore que nous venions de voir les nuances et réserves exprimées dans la dernière conclusion.) Notre observation, premier cas français, serait donc le treizième cas mondial. L'étude comparative de ces 13 décès va se révéler d'un grand intérêt pour essayer d'expliquer le cours fatal de la Bécégite chez ces patients.

6 - COMMENT EXPLIQUER CES DECES ? ROLE DU SYNDROME DE CARENCE IMMUNITAIRE ET PLUS SPECIALEMENT DE L'ALYMPHOCYTOSE

I. Il est certain qu'il faut accuser soit le B.C.G., soit le sujet vacciné. Accuser le B.C.G. était d'autant plus tentant que les quatre premiers cas (et plus tard un cinquième, sur un total de treize) sont survenus en Pays scandinaves. Or le B.C.G. "Copenhague" est connu pour avoir un pouvoir pathogène très légèrement supérieur à celui du B.C.G. "Paris" ; il donne plus volontiers des adénites, et nous avons vu que les ostéomyélites ont été observées surtout en Scandinavie. Ces nuances pathologiques doivent être rapprochées de la technique d'entretien de ce B.C.G., différente de la technique parisienne et aboutissant à un bacille morphologiquement différent (notamment il mesure 1,5 à 2 μ au lieu de 4 à 10 pour la souche "Paris").

Mais DEUX FAITS PERMETTENT DE DISCULPER PLEINEMENT LE B.C.G. : d'une part il n'y a jamais eu d'évolution anormale chez les personnes vaccinées avec le même lot que les victimes. Cela est positivement affirmé par Meyer, Thrap-Meyer, Falkmer et Gardborg ; cela semble sous-entendu pour les autres cas : des accidents en série ne seraient surement pas passés inaperçus. D'autre part, chaque fois que le bacille a été isolé in vivo ou post mortem (c'est à dire dans tous les cas sauf les deux de Ramon-Guerra) il a été retrouvé identique à lui-même, sans jamais la moindre recrudescence de pouvoir pathogène.

II. C'EST DONC CHEZ LES SUJETS VACCINES qu'il faut chercher l'explication. Cette notion est d'ailleurs contenue dans les conclusions de la plupart des auteurs. Mais ceux qui observèrent les premiers cas ne purent pas toujours fournir une explication satisfaisante à la diminution de résistance du terrain : Falkmer note eczéma et rachitisme dans son propre cas, et rappelle l'accélération de sédimentation que présentait le malade de Thrap-Meyer depuis des années, ainsi que les réactions faussement positives de syphilis chez celui d'Hollström et Hard. Araya se demandait si les lésions de réticulo-endothéliose découvertes à la vérification étaient conséquence ou cause de la pullulation bacillaire. La malade de Dzieniszewska-Klepacka présentait une grave atteinte pancréatique et endocrine, et l'auteur cite l'hypogamma-globulinémie comme témoin de la diminution de résistance ainsi produite chez cette enfant. Ramon Guerra, le premier, indique la nécessité de chercher l'agammaglobulinémie en cas de bécégite anormale, surtout lorsque s'y associe une mycose et une pneumonie graves. Cette agammaglobulinémie, Chiari la donne comme très vraisemblable devant l'aplasmocytose constatée post-mortem chez sa malade. Pour Ariztia, la raison de l'affaiblissement du terrain reste inconnue, et en tout cas les gammaglobulines ne lui semblent pas en cause puisque sa jeune malade en avait 5,5 g/l. Gardborg est troublé par le fait que seule la première électrophorèse indiqua une agammaglobulinémie chez sa malade, et par le fait que le premier enfant de cette famille, mort d'infection en bas-âge, avait néanmoins une électrophorèse normale. Bouton fait une réflexion très intéressante lorsqu'il souligne à la fois l'important déficit globulinique de son malade, mais le rôle encore plus important joué par l'absence de réaction cellulaire inflammatoire au niveau des foyers bacillaires ainsi que par l'aplasie lymphoïde.

III. Et de fait notre malade illustre parfaitement ce point de vue : la dissémination bacillaire mortelle s'est produite chez un enfant agammaglobulinémique et alymphocytaire. Il est donc justifié de reprendre les observations précédentes dans cet état d'esprit.

Ce que nous avons dit du Syndrome de carence immunitaire permet de fixer les critères à retenir dans ces observations.

1. Pour la notion d'alymphocytose, nous connaissons la grande valeur d'orientation d'une moniliase extensive, des manifestations digestives ou respiratoires graves, d'un exanthème pré-terminal. La présence ou l'absence d'adénopathies et le chiffre des lymphocytes circulants n'ont de valeur que dans un sens : nous savons, en effet, qu'un alymphocytaire peut parfaitement présenter des adénites et avoir une lymphocytose sanguine plus ou moins longtemps normale ; par contre l'absence d'adénopathies est suspecte, tout spécialement lorsqu'elle contraste avec une lésion vaccinale d'allure pathologique ; et une lymphopénie contrôlée revêt la plus grande valeur. Les données d'autopsie apportent, bien entendu, des arguments décisifs par l'aspect du thymus et du tissu lympho-ganglionnaire, ainsi que par l'éventuelle découverte d'un Pneumocystis carinii.

2. Les seuls critères de l'Agammaglobulinémie sont l'étude des protéines sanguines (avec les réserves que nous connaissons) et celle de la Plasmocytose dans les différents tissus.

3. Quant à la notion de sexe, elle ne joue que dans le sens de la proposition suivante : un syndrome de carence immunitaire chez une fille correspond le plus vraisemblablement à une Alymphocytose.

4. Enfin l'enquête familiale apporte souvent un dernier argument important.

Reprenons donc les observations précédant la nôtre, et cette fois en remontant le temps.

Dans le cas de BOUTON, une "éruption curieuse" est notée sur la face à l'admission, c'est-à-dire peu avant la mort, et celle-ci survient dans un tableau de grande détresse respiratoire. Le pourcentage indiqué pour les lymphocytes dans l'ensemble des globules blancs donne un chiffre absolu de 630 par mm3. L'autopsie trouve une Aplasie générale du tissu lymphoïde et une pneumonie à Pneumocystis carinii. Enfin l'électrophorèse montra une forte hypo-gammaglobulinémie et la moëlle osseuse ne contenait pas de plasmocyte. Il s'agit donc certainement d'une Alymphocytose avec Agammaglobulinémie.

Dans le cas de GARDBORG qui concerne une fille, existaient un muguet et une diarrhée depuis l'âge de 2 semaines et pendant toute l'évolution. La leucocytose totale était élevée mais la formule n'est pas précisée. En revanche les auteurs soulignent bien l'absence de toute adénopathie périphérique et notamment dans le territoire correspondant au vaccin ; mais celui-ci évoluait de façon tout à fait normale, et d'autre part on se souvient de la nature lymphoïde, riche en lymphocytes, de la masse pré-pancréatique.

Si la première électrophorèse seule, montra une Agammaglobulinémie, il faut rappeler que cette enfant fut transfusée par la suite. La moëlle est donnée comme normale, mais sans précision sur les plasmocytes. Enfin, sur les trois enfants précédents, deux étaient morts d'infection à 5 mois et 5 mois 1/2 ; le premier avait une électrophorèse normale mais avait présenté un exanthème.

En conclusion, cette observation présente des points un peu discordants mais elle est quand même bien suspecte d'Alymphocytose. On ne peut préciser s'il s'agit d'une forme avec ou sans Agammaglobulinémie.

Dans le cas d'ARITZIA qui concerne également une fille, on trouve la notion de troubles respiratoires, installés à partir du sevrage (catarrhe rhino-pharyngé et toux coqueluchoïde). Le calcul de la Lymphocytose à partir des deux numérations-formules indiquées

aboutit aux chiffres absolus de 418 puis 1.760 par mm3. Cependant l'électrophorèse comporte 5,5 g/l de gammaglobulines, chiffre normal pour une enfant de 4 mois. Il semble donc qu'on soit ici en présence d'un cas d'Alymphocytose pure, normo-gammaglobulinémique, encore que le compte-rendu d'autopsie ne précise rien sur l'état thymo-ganglionnaire.

CHIARI a vraisemblablement raison de supposer que sa malade, aplasmocytaire certaine, était par conséquent agammaglobulinémique. Par contre, en l'absence de renseignements plus substantiels sur ce cas, on ne dispose que de la notion de sexe féminin pour faire pencher vers l'hypothèse d'Alymphocytose.

Les deux cas de RAMON GUERRA comportent moniliase extensive, pneumopathie terminale, riche histoire familiale avec manifestations analogues, consanguinité des parents du premier enfant. Chez cet enfant fut objectivée une grande lymphopénie puisque les lymphocytes sont à 5 % d'une leucocytose normale", ce qui doit donc faire 6 à 700 par mm3. Enfin l'agammaglobulinémie est démontrée par électrophorèse dans la seconde famille chez le dernier-né.

Ainsi, malgré l'absence d'autopsie, l'Alymphocytose semble certaine chez le premier enfant, tandis que chez le deuxième (qui est une fille) on peut affirmer pratiquement l'Agammaglobulinémie et suspecter fortement l'Alymphocytose.

La malade de DZIENISZEWSKA-KLEPACKA s'est présentée comme une infectée respiratoire et digestive de 2 mois jusqu'à sa mort à 6 mois. Elle a fait à 5 mois un épisode diagnostiqué rougeole, mais en était-ce une ? Il semble que cette enfant n'ait pas eu d'Adénopathie axillaire malgré une lésion vaccinale nécrotique ; malheureusement, si on indique une Leucocytose à 16.000, la formule n'est pas précisée. L'électrophorèse a montré une forte hypo-gammaglobulinémie. Une donnée d'autopsie (à côté des lésions pancréatiques et endocriniennes) est à rappeler ici : il est dit que l'aspect histologique pulmonaire était "assez particulier", réalisant une hépatisation avec infiltration alvéolaire et interstitielle d'éléments mononucléés divers. Enfin sur 3 enfants, les parents avaient déjà perdu une première fille à 9 mois de septicémie probable.

En conclusion, sans emporter la conviction car il n'y a là aucun élément décisif, on peut simplement dire que cette observation est compatible avec une Alymphocytose.

C'est également tout ce qu'on peut dire en présence du compte-rendu histologique qui résume notre information sur le cas d'ARAYA : l'aspect de réticulo-endothéliose ganglionnaire signalé n'est pas incompatible avec l'hypothèse d'Alymphocytose.

En revanche l'observation de FALKMER est extrêmement évocatrice avec ses graves troubles respiratoires qui s'avérèrent correspondre à une Pneumonie à Pneumocystis carinii ; avec sa lymphopénie à 1.622 par mm3 et une description absolument caractéristique du thymus et du tissu lympho-ganglionnaire.

L'Alymphoplasie thymique est donc certaine pour ce malade ; elle s'accompagnait vraisemblablement d'agammaglobulinémie puisque la capacité plasmocytaire, non nulle, était néanmoins médiocre, et surtout puisque le frère de cet enfant, mourant quelques années plus tard, présentera ce déficit humoral avec aplasmocytose absolue.

En abordant l'histoire rapportée par THRAP-MEYER, on a d'emblée la conviction d'être en face de tout autre chose. L'âge du malade est déjà radicalement différent puisqu'il s'agit d'un jeune homme de 19 ans. Egalement différente est l'évolution de la maladie qui s'étale sur 4 ans 1/2 et réalise une désespérante succession de suppurations, principalement ganglionnaires et osseuses. La cutiréaction présenta, 6 semaines après la vaccination, une éphémère positivité : ce fait est sans précédent dans les observations que nous venons de passer en revue. L'autopsie trouva, outre les lésions disséminées de Bécégite, une réaction lymphocytaire et surtout plasmocytaire importante ; cette trouvaille est en accord avec l'hypergammaglobulinémie objectivée une semaine avant la mort.

Tout cela est contraire à l'hypothèse de carence immunitaire et il faut chercher ailleurs l'explication de ce décès. Rappelons les deux anomalies pouvant peut-être servir de fil conducteur : la Sédimentation accélérée depuis l'enfance et le dépôt de Fer dans la Rate.

La même impression s'impose d'emblée pour le malade de MEYER. Ici encore c'est un sujet d'âge très différent (7 ans) dont la maladie s'étale sur 2 ans, marquée surtout par les adénopathies et la cachexie. Comme le malade de Thrap-Meyer, celui-ci présenta une réaction de Mantoux faiblement positive après le vaccin mais ici cette positivité persista. La vérification n'apporte aucun élément caractéristique. Il s'agissait de l'enfant unique de parents bien portants.

En somme on se trouve encore plus démuni de fil conducteur que pour le cas de Thrap-Meyer. On peut seulement rappeler la présence de dépôts calciques amorphes constatée dans le conjonctif pulmonaire.

Reste enfin le cas-princeps, celui d'HOLLSTROM et HARD. On retrouve ici un nourrisson, qui va mourir en quelques mois sans avoir viré ses réactions tuberculiniques. Un point particulier était l'existence de réactions sérologiques faussement positives. Retenons, dans l'histologie, la quasi-disparition de la structure lympho-ganglionnaire normale.

Avec ces seuls éléments, on peut simplement dire que l'hypothèse d'Alymphocytose est plausible chez cet enfant, mais rien ne le prouve formellement.

De cette étude rétrospective, il ressort que le syndrome de carence immunitaire, et plus précisément une Alymphocytose est :

- indiscutable 3 fois : Falkmer, Bouton, notre malade.
- quasi-certaine 3 fois : Ariztia, les 2 malades de Ramon-Guerra
- probable une fois : Gardborg.
- possible 4 fois : Hollström, Chiari, Araya, Dzieniszewska-Klepacka,

tandis que seuls restent à part les 2 cas de Meyer et de Thrap-Meyer. Le tableau ci-dessous résume schématiquement ces données (les malades de Meyer et de Tharp-Meyer, ne ressemblant en rien aux autres cas, n'y sont pas repris) :

	HOLLSTROM	FALKMER	ARAYA	DZIENISZEWSKA	RAMON-GUERRA 1	RAMON-GUERRA 2	CHIARI	ARIZTIA	GARDBORG	POUTON	NOTRE MALADE
Fièvre	·			·		·	·	·	·		
Monoliase				·	·	·			·		
Graves troubles											
- digestifs (D)				DR	D	R		R	D	R	DR
- respiratoires (R)		R									
Pneumocystis carini		+								+	
Exanthème pré-terminal				+?						+?	·
Adénopathies	+	+		0?	+	+		?	0	+	+
Lésion vaccinale atypique (donnant sa valeur à l'absence d'adénopathie)	0	+		+	?	+		+	0	+	+
Gamma-globulines			·	très ↘				5,5	0	très ↘	à peu près 0
Aplasmocytose							+			+	vraisemblable
Lymphocytose	?	1622	?	?	6 à 700	?	?	418 à 1760	?	630	7400 à 2100
Ana. Path. évocatrice											
- des tissus lymph. (L)	L	LT	L?							L	LT
- du thymus (T)											
Enquête familiale fructueuse		+		+	+	+			+		+

LES BECEGITES MORTELLES : ARGUMENTS POUR L'ALYMPHOCYTOSE ·

En outre, il est très intéressant de notre que, parmi les 6 cas certains, celui d'Ariztia pourrait correspondre à une Alymphocytose pure, sans agammablobulinémie. Comme pour les Vaccines Extensives, il semble donc que l'addition des deux carences ne soit pas nécessaire à la survenue d'une Bécégite fatale ; l'Alymphocytose isolée paraît suffire. A une telle constatation on se doit de rechercher, comme nous l'avons fait pour le virus vaccinal, la contre-épreuve fournie par le comportement des agammaglobulinémiques purs.

7 - LE COMPORTEMENT DES AGAMMAGLOBULINEMIQUES PURS

Or le résultat d'une telle enquête dépasse les espérances puisque l'on voit les agammaglobulinémiques purs se comporter normalement non seulement en face du B.C.G. mais en face du B.K. lui-même. Ainsi le patient de LANG et coll. (86) est un adulte très hypogammaglobulinémique (1;40 g/l.) mais normo-lymphocytaire (2.400); or il a fait sa primo-infection sans histoire puisqu'on lui trouve une réaction de Mantoux positive à 1/100. KULNEFF et coll. (84) citent deux frères agammaglobulinémiques purs qui virèrent leur réaction de Mantoux après B.C.G. fait respectivement dans la première et la deuxième année de leur vie ; le second avait également réagi sans anomalie à la vaccination jennérienne. Les deux frères décrits par ELPHINSTONE (40) sont très démonstratifs car ils sont atteints tous deux de maladie de Bruton. Or, on découvre chez l'ainé, à l'âge de 6 ans 1/2 un important complexe primaire avec présence de B.K. au tubage gastrique ; la maladie suit un cours normal et la réaction de Mantoux devient positive à 1/100. Devant cette découverte, le frère plus jeune est vacciné par le B.C.G. ; il a 15 mois et vire sa réaction de Mantoux deux mois plus tard. Celle-ci s'étant négativée au bout de 2 ans, on refait le B.C.G. : l'évolution comporte cette fois une allure légèrement escharotique avec adénopathie axillaire, mais finalement tout s'arrange en 6 semaines et les réactions tuberculiniques sont de nouveau devenues positives.

En 1957, PORTER (109) réalise une remarquable expérience puisqu'il vaccine un agammaglobulinémique pur, obtient le virage des réactions tuberculiniques et réussit alors, dix semaines après la vaccination, la communication de cette allergie à un sujet antérieurement négatif, par transfert de leucocytes du premier sujet. Le receveur était, comme le donneur, profondément agammaglobulinémique puisqu'il s'agissait d'un prématuré présentant le faible chiffre habituel à cet âge. Cette très belle expérience prouve non seulement le comportement normal des agammaglobulinémiques purs devant le B.C.G. mais aussi le support cellulaire, leucocytaire, de l'immunité produite par lui.

On trouve en 1960 et 1961 des exemples d'agammaglobulinémiques purs ayant fait sans encombre leur primo-infection: ISRAEL-ASSELAIN et coll. (73) GOOD, ZACK et coll. (58), GARVIE et KENDAL (48) ou même une tuberculose pulmonaire traitée avec succès : ROSEN et coll. (112). Enfin KOCH et coll. (80) relèvent parmi les nombreux patients étudiés dans leur article, un B.C.G. fait à la naissance et évoluant sans anomalie chez un sujet dont l'Agammaglobulinémie s'enrichit par la suite d'une neutropénie cyclique puis persistante; mais sa lymphocytose était normale.

Ainsi, tout comme pour le problème des vaccines extensives, il apparait clairement que non seulement un syndrome de carence immunitaire explique la majorité des cas de Bécégite mortelle, mais que c'est plus précisément le déficit cellulaire lymphoïde, et non l'agammaglobulinémie, qui constitue le terrain dangereux. Tout concorde donc pour justifier l'adjonction du B.C.G. à la liste des germes à faible virulence dont nous connaissons l'action mortelle sur les Insuffisants Immunitaires par Alymphocytose (Mycoses, germes digestifs ou respiratoires, Pneumocystis carinii, Virus vaccinal).

8 - LA BECEGITE CHEZ LES ALYMPHOCYTAIRES

I. Et l'on peut à présent, reprenant le tableau des Alymphocytaires morts de B.C.G., dégager les traits originaux de cette Bécégite. Les sept Alymphocytaires certains ou fortement probables ont en effet, présenté dans l'évolution de leur B.C.G. QUELQUES PARTICULARITES CLINIQUES COMMUNES :

d'abord l'aspect de la lésion vaccinale locale, qui dans les sept observations est précisée 6 fois. Sans particularité chez l'enfant de Gardborg, elle réalisa deux fois (Falkmer et notre cas) une lésion sèche, escharotique, et prit trois fois une allure ulcérante et suintante jusqu'à la mort (le deuxième enfant de Ramon Guerra, Ariztia, Bouton).

Ensuite l'adénopathie satellite : sa présence n'étonne guère ; c'est plutôt son absence, nous le savons, qui peut réaliser un élément d'orientation lorsqu'elle contraste avec l'allure de la lésion vaccinale locale. Or l'absence d'adénopathie n'est explicitement notée que 2 fois : dans notre cas et dans celui de Gardborg ; mais ce dernier comportait une lésion vaccinale sans particularité et notre observation apparait donc unique à ce point de vue.

Un troisième trait de la Bécégite chez les Alymphocytaires nous semble avoir une très grande valeur car il est absolument constant : c'est la négativité des réactions cutanées à la tuberculine, phénomène logique pour des sujets qui manquent du support cellulaire de l'immunité et ne peuvent donc pas développer d'allergie de type retardé. Cette négativité se retrouve dans les 7 cas tandis que les agammaglobulinémiques purs, nous l'avons vu, développent une allergie tuberculinique normale. Bien souvent les alymphocytaires ont été explorés à plusieurs reprises et par des méthodes diverses ; chez notre enfant, rappelons-le, nous avons vérifié que même un timbre posé au voisinage du vaccin restait négatif. Cette négativité, bien entendu, est un phénomène encore plus frappant par son contraste avec une réaction vaccinale insolite, une adénite, ou les deux à la fois. Un tel contraste fut réalisé 6 fois sur 7, le malade de Gardborg étant le seul à ne présenter d'anomalie ni vaccinale ni ganglionnaire.

La Vitesse de sédimentation est précisée 3 fois : augmentation modérée chez Hollström, 14 mm chez Gardborg ; 20 mm pour notre patient. Cette faible élévation est assez frappante chez des enfants si gravement malades.

Enfin l'évolution inéluctablement mortelle et la résistance aux anti-tuberculeux apparaissent comme une dernière constante étonnante lorsqu'on pense à la grande activité de ces drogues sur le B.C.G. in vitro et à leurs heureux effets dans les autres complications du B.C.G., survenues chez des sujets aux défenses immunitaires normales (adénites et ostéomyélites notamment). La mort est survenue le plus souvent entre 4 et 7 mois après la vaccination ; pour deux enfants seulement ce délai s'est allongé respectivement jusqu'à 9 et 15 mois après l'acte vaccinal.

Bien entendu, en présence de cette évolution régulièrement fatale, dans laquelle on sait que le déficit cellulaire joue le rôle principal, on peut se demander (comme le font Rosen et Janeway (111) à propos des Vaccines Extensives) si ces enfants ne seraient pas traités plus efficacement en ajoutant, aux anti-tuberculeux et aux gammaglobulines, le transfert de Lymphocytes provenant de sujets immunisés, tuberculino-positifs.

II. Mais si l'allure clinique de la Bécégite chez les Alymphocytaires est bien spéciale, SON ALLURE ANATOMO-PATHOLOGIQUE ne l'est pas moins. Certes l'envahissement de l'organisme est diffus comme on peut s'y attendre et les lésions n'épargnent pratiquement aucun organe. Mais l'histologie de ces lésions est particulière, ne réalisant pas l'aspect classique du Follicule Tuberculeux :

1.- D'une part la réaction cellulaire autour des bacilles est faible et atypique :

- la couronne de cellules lymphoïdes n'est bien formée que chez les malades de Dzieniszweka-Klepacka et de Gardborg. Chez les autres, les cellules bordantes sont rares ou absentes ; ou bien (comme dans notre cas) ce sont des éléments inégaux, irréguliers, en voie de picnose, le plus souvent impossible à identifier avec précision.

- l'apparition de cellules épithélioïdes s'observe chez tous les patients (encore qu'elle soit discrète chez le nôtre). Mais le fait le plus remarquable est que cette réaction histiocytaire n'aboutit absolument jamais à la formation de cellules géantes : on n'observe donc jamais de follicules vrais. Seul Falkmer parle de "tubercules typiques" au-dessous de l'ulcération vaccinale, mais il n'écrit pas en toutes lettres "avec cellules géantes".

- Ajoutons une remarque intéressante du Pr Nezelof à propos de notre enfant : chez lui, en effet, la réaction histiocytaire était

spécialement discrète, les cellules épithélioïdes très peu nombreuses. Cela donne à penser que l'aplasie lympho-plasmocytaire pourrait ici faire partie d'une aplasie cellulaire plus diffuse, touchant peut-être également le tissu réticulo-histiocytaire comme le suggèrent certaines observations.

2.- D'autre part, la nécrose caséeuse est variable selon les cas : Bouton souligne formellement son absence. Le compte-rendu d'Araya n'en fait pas mention. Elle n'est qu'ébauchée et limitée à quelques ganglions chez le malade d'Hollström et Hard. Elle ne s'observe qu'au niveau de l'insertion vaccinale chez ceux de Falkmer et d'Ariztia. Chez le nôtre, la nécrose en ce point n'est pas spécifique ; en revanche une caséification authentique se manifeste dans les granulations miliaires mais on remarque son caractère hétérogène et incomplet : elle laisse subsister de nombreux séquestres nucléaires et la trame du tissu détruit. Quant aux malades de Dzieniszewska-Klepacka et de Gardborg, les seuls qui présentaient une réaction lymphoïde et épithélioïde importante, ils sont aussi les seuls à présenter une nécrose caséeuse franche.

Si l'on se reporte à présent aux études de Coulaud sur l'animal (29, 23) et de Sénécal (116) chez l'homme, on se souvient que la réaction des individus normaux en face du E.C.G. comporte toujours la formation plus ou moins marquée de cellules géantes, mais jamais d'évolution vers la nécrose caséeuse.

Or chez les Al ymphocytaires morts de Bécégite, c'est l'inverse que l'on constate, puisque l'absence de cellules géantes est une constante absolue, et que la caséification est apparue (quoique plus ou moins intense) chez un bon nombre d'entre eux. Il semble donc y avoir là deux traits anatomiques originaux de la réaction des alymphocytaires et la Bécégite apparait, chez ces sujets, aussi spéciale histologiquement que cliniquement.

III. Le dernier (et non le moindre) trait remarquable commun à tous les cas de Bécégite chez les ALymphocytaires est d'ORDRE BACTERIOLOGIQUE : c'est l'extraordinaire pullulation des Bacilles dans chacun des foyers où on les trouve à la vérification. Les auteurs emploient à ce propos des termes souvent très forts ("bacilles innombrables", "myriades de bacilles", "lésions fourmillant de bacilles") et notre malade ne fait pas exception. Cette multiplication bacillaire impressionnante est une dernière preuve de l'absence quasi-complète de défense des ALymphocytaires en face des germes les plus atténués.

IV. La constatation d'une Bécégite présentant des caractères si particuliers permet, par un raisonnement inverse, d'apporter un argument important pour affermir un diagnostic hésitant d'Alymphocytose. Cette notion s'applique, bien entendu, aux cas pour lesquels nous avions précédemment conclu à une Alymphocytose simplement

possible (Hollström, Chiari, Araya, Dzieniszewska-Klepacka). Elle s'applique également au problème clinique que posait l'enfant dont l'histoire a servi de point de départ à ce travail. En confrontant notre observation à l'ensemble des études faites sur le syndrome de carence immunitaire, nous avons fait remarquer à quel point il était difficile d'affirmer in vivo l'Alymphocytose derrière l'Agammaglobulinémie de notre patient. Nous avons énuméré les quelques arguments qui pouvaient néanmoins appuyer ce diagnostic ; nous pouvons à présent y adjoindre la Bécégite anormale qui révéla précisément le terrain pathologique de cet enfant.

QUATRIEME PARTIE

REFLEXIONS, SUGGESTIONS, PERSPECTIVES

1. - REFLEXIONS SUR LA RESPONSABILITE REELLE DES VACCINS

Une certitude s'impose au terme de cette étude : il y a un problème vaccinal grave chez les Insuffisants Immunitaires. Il se réduit en fait, comme nous l'avons vu, à celui des vaccins vivants chez les Alymphocytaires. Et ce terme de "Vaccin vivant" ne recouvre, dans la pratique courante de notre pays, que le vaccin anti-variolique et le B.C.G. La famille de notre malade résume d'ailleurs tragiquement ce problème, puisque son histoire s'inscrit entre deux décès par ces deux vaccins.

Une réflexion de BOUTON (18) amène à considérer la question sous un angle particulier. On se souvient que dans son cas, c'est au Pneumocystis carinii qu'il avait attribué la responsabilité de la mort ; la diffusion du B.C.G. ne lui apparaissait que comme une conséquence. Cette conception nous semble devoir être nuancée : plutôt que d'établir une hiérarchie, un choix dans l'attribution des responsabilités entre deux germes, nous pensons qu'il vaut mieux parler de responsabilités partagées. Le Pneumocystis a créé la Pneumopathie terminale, mais après intervention du B.C.G. et sur le terrain débilité qu'il a coutume de frapper. Et l'on peut penser que cet enfant serait aussi bien mort sans son intervention, du seul fait de la Bécégite : ce fut précisément le cas pour notre malade.

Ce principe de responsabilité partagée semble devoir s'appliquer chaque fois que les germes en cause sont de ceux qui peuvent isolément tuer un Alymphocytaire. A la lumière de ce principe, le B.C.G. partagerait sa responsabilité avec

- Le Pneumocystis carinii dans le cas de Bouton et très vraisemblablement dans celui de Falkmer ;
- Le Muguet d'une part, et d'autre part une grave infection pulmonaire dans les deux cas de Ramon-Guerra, une grave infection digestive dans celui de Gardborg ;
- Une infection pulmonaire et digestive dans celui de Dzieniszewska-Klepacka (sans préjuger du rôle joué par les graves altérations pancréatiques et endocriniennes).
- Enfin, dans notre cas, rappelons la diarrhée permanente à partir de la 3ème semaine de maladie et l'épisode respiratoire terminal, ainsi que la présence de Protéus dans les poumons à la vérification.

Dans cette optique, et si l'on exclut le cas d'Araya pour insuffisance d'information, il ne reste que 5 observations dans lesquelles le B.C.G. semble avoir été responsable tout seul. Il s'agit de celles de Hollström, de Chiari, d'Ariztia, et enfin de celles, dont nous avons souligné par ailleurs le caractère très particulier, de Meyer et de Thrap-Meyer.

Mais pour les autres, il est difficile d'accuser le B.C.G. plus que les divers microbes qui partagent avec lui la responsabilité de la mort. On peut ainsi penser que ces enfants auraient succombé même en l'absence du B.C.G. Bien entendu cette argumentation vaut aussi pour le problème

des Vaccines extensives. On peut même élargir ce raisonnement et avancer que les enfants morts uniquement d'un vaccin auraient été, de toute façon, victimes un jour ou l'autre d'une infection fatale quelconque. C'est précisément ce qui arriva aux oncles de notre malade et à leurs cousins : si le premier succomba au vaccin anti-variolique, les autres entrèrent dans la maladie qui devait les emporter avant qu'aucun vaccin n'ait été envisagé. En étudiant l'Alymphocytose en général, nous avons bien vu le terrible pronostic qui s'attache à cette affection, la mort en étant le terme inéluctable avant 2 ans.

o°o

2. - SUGGESTIONS POUR LA POLITIQUE VACCINALE GENERALE

I. - Si ces enfants sont en quelque sorte des condamnés à mort, il n'est cependant pas souhaitable que leur "exécuteur" soit, même en responsabilité partagée, un vaccin. Il y a deux raisons principales à cela : d'une part le caractère horrible d'une vaccine gangréneuse et extensive, dont témoignent toutes les descriptions ; les photographies publiées par Bigler et Slotkowski (13) sont à limite du supportable. L'autre raison est la réputation des vaccins : on en saisit la gravité lorsqu'on sait les attaques dirigées aujourd'hui encore contre eux en général, et contre le B.C.G. en particulier. Et jamais les détracteurs du B.C.G. ne comprendront (ou ne voudront comprendre) ces notions pourtant si importantes : enfants de toutes façons condamnés, responsabilité partagée des germes.

On peut ajouter une troisième raison : si le progrès médical nous dote bientôt du moyen de faire survivre les Alymphocytaires, il serait désolant qu'ils soient victimes d'un vaccin.

Et de fait, l'Alymphocytose vient d'être inscrite sur la nouvelle liste des contre-indications du B.C.G. établie par "l'AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS" (15). En France, le B.C.G. n'étant obligatoire qu'à partir de 6 ans, l'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE (1) n'a pas jugé opportun de citer une maladie dont la question ne se pose plus à cet âge.

oOo

II. - Malheureusement, entre ce voeu et la réalisation pratique, se dresse un obstacle : le dépistage de la maladie est en effet très difficile et cela d'autant plus que l'enfant est plus jeune. Or, l'indication vaccinale se pose précisément dans les premiers mois de la vie, parfois à la naissance pour le B.C.G.

Nous savons que les troubles cliniques de l'Alymphocytose commence en général avant 6 mois. Autrement dit, en ne vaccinant qu'après cet âge, on a relativement peu de chance de tomber sur un Alymphocytaire

méconnu. Ceci peut s'appliquer sans difficulté pour la vaccination anti-variolique : pour d'autres raisons déjà (prise incertaine, indication éventuellement prioritaire d'un autre vaccin tel que l'anti-coquelucheux...) la meilleure époque pour ce vaccin n'est pas avant 6 mois. Comme il est, par ailleurs, souhaitable avant un an pour écarter le risque d'Encéphalite, on voit que le second semestre de la vie réprésente la période la plus favorable. De fait, si l'on reprend les observations de Vaccines extensives avec les dates de vaccination de chaque enfant, on obtient la liste suivante :

Le cousin de la mère de notre malade :	6 semaines
Keidan	2 mois
Kozinn	3 mois
Somers	3 mois
Laurence	4 mois
Galloway	5 mois
Sédallian	5 mois
White	6 mois
Connolly	10 mois
Crosbie	11 mois
Bigler	5 ans et 1/2

Soit au total 8 enfants vaccinés dans le premier semestre et
3 au-delà.

Cette recommandation de date ne dispense pas, bien entendu, d'un soigneux examen de l'enfant avant la vaccination, et d'un interrogatoire portant sur ses antécédents, non seulement personnels, mais aussi familiaux. Dans le cas KEIDAN par exemple, les parents étaient cousins au premier degré et avaient déjà perdu un fils de bronchopneumonie à 5 mois. Le malade de WHITE présentait depuis 3 mois une moniliase buccale rebelle. La même remarque vaut pour le malade de GARDBORG, vacciné par le B.C.G. à six semaines alors qu'il présentait une moniliase et une diarrhée depuis l'âge de 15 jours, et que deux des trois enfants précédents étaient morts dans des conditions suspectes.

En revanche, il est troublant de ne trouver aucun antécédent évocateur dans les observations de CONNOLLY, de CROSBIE et de BIGLER, où il s'agissait pourtant de vaccinations postérieures au 6ème mois ; rien ne pouvait rendre méfiant dans ces cas.

oOo

III. - Dans les tout premiers temps de la vie, et ceci intéresse donc plus précisément le B.C.G., le problème se complique singulièrement : comme on risque d'être en présence d'une dysgénésie lymphocytaire qui ne donnera que plus tard ses premières manifestations cliniques, on est tenté de proposer un dépistage par le laboratoire . Mais cette attitude se heurte à trois objections :

- Nous savons que la lymphocytose peut être normale à la naissance et rester sub-normale assez longtemps.

- Nous savons de même qu'une globulinémie héritée de la mère masque le déficit humoral de ces enfants pendant plusieurs mois ; inversement, l'hypogammaglobulinémie physiologique rend difficile le diagnostic d'agammaglobulinémie définitive avant 6 mois en l'absence d'antécédents personnels ou familiaux évocateurs.

- Enfin, dernier et principal inconvénient : il est impossible de proposer systématiquement ces examens chez tous les enfants, même s'il ne s'agit que d'une numération et d'une électrophorèse sur papier. Il est encore moins question, dans ce cadre général, d'examens plus subtils.

On est ainsi amené à une conduite essentiellement pratique et clinique. Il semble qu'on puisse proposer deux règles :

- D'abord une simple suggestion, car il est évident que des arguments très valables peuvent y être opposés : ne pas faire avant 6 mois le vaccin anti-variolique, et ne faire le B.C.G. dans cette période que s'il est absolument indispensable. Remarquons à ce propos, que mis à part les malades de Meyer et Thrap-Meyer, tous les enfants morts de B.C.G. avaient été vaccinés très précocement (6 semaines pour le nôtre et celui de Gardborg, premiers jours pour les autres). Or, pour trois d'entre eux seulement l'indication était indiscutable : le premier enfant de Ramon-Guerra parce qu'il naquit en milieu sanatorial ; notre malade et celui de Gardborg en raison de la tuberculose paternelle. Encore avons-nous vu que ce dernier aurait dû être écarté en raison de ses antécédents personnels et familiaux.

- La seconde recommandation, par contre, ne fait que souligner une fois de plus une règle très générale, indiscutable et de tous temps préconisée : celle de donner à l'interrogatoire et à l'examen prévaccinaux, quel que soit l'âge de l'enfant, une importance primordiale pour pour essayer de dépister le maximum de cas suspects. Dans ces cas, non seulement on mettra en route les examens de laboratoire, mais on restera dans une prudence expectative : dans les mois à venir, en effet, ou bien l'hypothèse d'Alymphocytose se trouvera éliminée par l'évolution clinique et au besoin par la répétition des examens complémentaires ou le recours à des examens plus subtils : on pourra alors vacciner sans crainte. Ou bien la maladie se sera révélée, mais du moins dans ce cas, cela n'aura pas été l'oeuvre d'un vaccin.

oOo

III. - Bien sûr aucune politique n'est infaillible. Un enfant peut, à 6 mois passés, n'avoir encore présenté aucune manifestation clinique suspecte (rappelons les malades de CROSBIE, de CONNOLLY, de BIGLER). Pour un autre, on peut ne trouver aucun antécédent familial susceptible d'alarmer : c'était le cas pour l'enfant qui, victime d'une Vaccine extensive, ouvrit la série des malheurs dans la famille étudiée par nous.

Néanmoins, il ne faut pas perdre de vue la rareté de l'Alymphocytose.

Même si quelques nouveaux accidents restent inévitables, les règles pratiques ici proposées doivent les rendre encore plus exceptionnels. Et les perspectives thérapeutiques ouvertes par les transferts lymphocytaires autorisent peut-être à moins de pessimisme pour les cas à venir.

° ° °

3. - PERSPECTIVES POUR L'ALYMPHOCYTOSE

I. - Il reste un cas particulier, c'est celui des familles dans lesquelles l'Alymphocytose est connue ou fortement soupçonnée. Chaque nouvelle naissance pose un problème qui dépasse la seule question vaccinale : ce nouveau-né est-il touché ou non, et s'il est atteint que peut-on proposer pour lui ?

D'après l'enseignement des données expérimentales et cliniques, bien plus que vers les transferts lymphocytaires qui n'apparaissent que comme une méthode palliative, c'est vers la greffe de Thymus qu'on semble devoir s'orienter. Mais nous savons le rôle fondamental joué par le facteur temps : c'est à l'aube de la vie que le thymus joue l'essentiel de son rôle ; c'est à cette période qu'il faut envisager de le suppléer (rappelons le malade signalé par GITLIN, ROSEN et JANEWAY (52), première tentative de greffe mais qui ne fut réalisée qu'à 15 mois 1/2 : on n'observa ni élévation significative du taux des lymphocytes circulants ni amélioration clinique, et la mort intervint 40 jours plus tard dans un tableau pneumonique).

On se trouve donc dans l'obligation d'un diagnostic néo-natal. On ne peut se permettre d'attendre l'infection révélatrice. La gravité du problème et la rareté des familles intéressées obligent à ne reculer devant aucune méthode visant à affirmer ou écarter au plus tôt le diagnostic chez tout nouvel enfant.

C'est l'indication des examens de laboratoire les plus raffinés : peut-être les cultures lymphocytaires montreront-elles des anomalies là où la simple numération donnait un chiffre normal (lymphopénie fonctionnelle ?) De même l'examen des globulines sera-t-il ici une Immuno-électrophorèse. Son intérêt est le suivant : SELIGMANN et LAMY (115) précisent que seules les gammaglobulines proprement dites traversent le placenta et mettent plusieurs mois à s'éliminer du sang de l'enfant ; au contraire les bêta-2-globulines ne passent pas le placenta et se forment au fur et à mesure des contacts antigéniques. Leur absence chez un enfant de quelques semaines traduit par conséquent un défaut de synthèse, c'est-à-dire la tare caractéristique de carence immunitaire humorale.

Pour intéressante que soit cette précision, elle se heurte à deux inconvénients : D'abord elle ne témoigne que de la tare humorale, et non cellulaire. Or c'est cette dernière, nous le savons, qui est dangereuse. Cette objection s'atténue par le fait suivant : si l'on dépiste tous les Agammaglobulinémiques, cela incluera forcément les "doublements déficitaires" et ne laissera passer que les Alymphocytaires purs, dont on peut penser qu'ils sont extrêmement rares.

L'autre objection est que cette méthode prend sa valeur précocement, certes, mais peut-être pas assez : elle n'est significative qu'au bout de quelques semaines et non chez le nouveau-né de quelques jours ; ce dernier est encore pratiquement vierge de contacts antigéniques stimulant la synthèse des bêta-2-globulines. Or tout le problème est de savoir la date critique avant laquelle il faut faire la greffe thymique pour qu'elle soit un succès. Il est possible que ce délai permette d'attendre le verdict de l'immuno-électrophorèse ; mais l'inverse est aussi possible, et la réponse nous est inconnue à ce jour.

Au total on voit les insuffisances de ces moyens, si perfectionnés soient-ils. On ignore encore ce qu'on peut exactement attendre des cultures lymphocytaires et l'immuno-électrophorèse elle-même a ses limites : elle ne peut dépister les alymphocytaires purs et sa valeur n'apparaît peut-être qu'au delà du délai permis. C'est pourquoi il semble qu'on soit autorisé à proposer une intervention exploratrice avec biopsie thymique : l'aspect caractéristique de la glande est en effet, dans l'état actuel des choses, le seul critère qui permette à coup sûr de classer un nouveau-né comme malade ou épargné.

oOo

II. - Dans les rares familles (comme celle de notre malade) où la tare est liée au sexe, cette nécessité a l'avantage de ne s'imposer que chez les garçons. Mais les filles posent un autre problème, de grande importance pratique et morale : seront-elles vectrices ou non ? On voit mal, actuellement, de quel côté chercher la solution. Deux pistes semblent d'abord s'offrir : d'une part celle des globulines ; l'immuno-électrophorèse normale chez la mère de notre petit malade semble indiquer qu'il n'y a rien à attendre de ce côté.

L'autre voie de recherche est évidemment celle des lymphocytes : comme nous l'avons précédemment signalé, nous avons constaté, chez la maman de notre malade, un hémogramme en tous points normal, avec 2.592 lymphocytes. Mais des examens antérieurs avaient été faits pour des raisons professionnelles (manipulation de solvants benzéniques) or ils ont régulièrement montré, y compris pendant la gestation à deux reprises, une lymphopénie oscillant entre 2000 et 1200, avec un minimum à 585 en 1961.

Ceci nous a incité à pousser plus loin l'étude lymphocytaire. Nous avons pu réunir les quatre femmes certainement vectrices, c'est-à-dire la Mère et la Grand'mère de notre malade, et deux des trois soeurs de celle-ci (AII^2, AII^5). Nous avons procédé, d'une part, à une simple numération, et d'autre part, à une étude qualitative par culture avec addition de Phyto-agglutinine. (Laboratoire du Professeur Nezelof). Le résultat habituel d'une telle épreuve est une explosion mitotique 72 heures après addition de la Phyto-agglutinine.

Le tableau ci-après résume l'ensemble des résultats :

	Lymphocytose	Résultat de culture
Mère (AI^{11})	2.592 (mais chiffres bas précédemment)	Positif
Grand'Mère (AII^{3})	2.520	Négatif
La soeur aînée (AII^{2})	720	Positif
La dernière soeur (AII^{5})	2.527	Positif

On relève donc des anomalies certaines, mais ces résultats demeurent d'interprétation délicate en raison de leurs discordances. Le problème des sujets transmetteurs semble encore plus loin d'être résolu que celui des malades eux-mêmes. Pour les uns comme pour les autres, c'est peut-être à l'échelon chromosomique (voire au-delà...) que l'on trouvera la solution. Le Caryotype des quatre vectrices de la famille est d'ailleurs actuellement à l'étude.

---oOo---

CONCLUSIONS

I. - Il a été publié une vingtaine d'observations de Vaccines gangréneuses et extensives à évolution fatale , et douze cas de Bécégite mortelle auxquels nous ajoutons le premier cas français.

II. - La grande majorité de ces décès concerne des nourrissons ou des petits enfants, et un Syndrome de Carence Immunitaire y semble pratiquement toujours présent.

III. - En fait, il est deux formes de cette carence, correspondant aux deux éléments essentiels de la fonction immunitaire :

1. - L'Agammaglobulinémie, dysgénésie plasmocytaire d'origine mal connue, se transmettant sur le mode récessif lié au sexe. Son pronostic est relativement favorable grâce au traitement substitutif par les gammaglobulines.

2. - L'Alymphocytose, dysgénésie lymphocytaire relevant d'un vice de développement embryologique du thymus ("Alymphoplasie thymique"). Cette Alymphocytose se transmet le plus souvent sur le mode autosomique mais parfois elle est liée au sexe. Par ailleurs, si elle s'accompagne elle-même d'une agammaglobulinémie dans la plupart des cas, elle peut exister seule mais son pronostic est alors pratiquement aussi grave.

IV. - Les Agammaglobulinémiques purs réagissent comme des sujets normaux en face des deux vaccins vivants qui nous intéressent. Il semble prouvé que l'immunité conférée par ces deux vaccins repose essentiellement sur une base cellulaire ; dans le cas du Virus Vaccinal l'immunité s'installe même en l'absence de formation d'anticorps humoraux, pourvu que le système lymphoïde soit satisfaisant. A l'inverse les Alymphocytaires, et eux seuls, sont destinés, même avec des Globulines normales, à une évolution post-vaccinale régulièrement fatale.

V. - Si l'allure de la Vaccine gangréneuse et extensive est bien connue, en revanche la Bécégite réalise chez ces sujets un tableau original dont les grandes lignes sont :

1. - Du point de vue clinique, une lésion locale souvent inhabituelle (ulcérative ou escharotique) avec laquelle contraste parfois l'absence d'adénopathie. Surtout, les réactions cutanées à la tuberculine ne virent pas. La Vitesse de Sédimentation ne s'élève que modérément. Enfin, le tableau d'ensemble est ce-

lui d'une maladie générale grave menant à la mort dans un délai compris le plus souvent entre 4 et 9 mois après le vaccin. L'inefficacité des médications antituberculeuses est particulièrement étonnante.

2.- Du point de vue histo-bactériologique, le B.C.G. se dissémine dans tout l'organisme comme chez un sujet normal ; mais la réaction cellulaire des alymphocytaires est atypique, s'opposant à celle des sujets normaux par deux faits principaux : elle ne comporte jamais la formation de cellules géantes et elle peut aboutir à une caséification plus ou moins importante. Au sein de ces lésions, une intense pullulation bacillaire témoigne de l'inefficacité de la défense cellulaire.

VI.- En réalité, ce qui est vrai des vaccins vivants l'est aussi de tous les germes à faible virulence, incapables de tuer un sujet normal ou même un agammaglobulinémique pur pourvu que ce dernier reçoive son traitement substitutif. Au contraire les alymphocytaires sont quasiment condamnés à mourir avant deux ans, même en l'absence de tout vaccin, et il est fréquent de voir leur décès causé par une Moniliase, un Pneumocystis carinii, des germes respiratoires ou digestifs banaux.

VII.- Le plus souvent d'ailleurs, il y a association de plusieurs germes qui se partagent la responsabilité de la mort. Et même en cas de décès post-vaccinal, on constate souvent l'intervention d'autres germes : il est alors difficile d'accuser le vaccin plus que ceux-ci.

VIII.- Il est néanmoins souhaitable d'éviter dans toute la mesure du possible un accident vaccinal. Malheureusement, le dépistage de l'Alymphocytose est souvent difficile dans les premiers temps de la vie, c'est-à-dire précisément au moment des indications vaccinales. Trois règles pratiques se dégagent :

1.- Il est rare que la maladie ne se soit pas dévoilée dans le premier semestre. On peut donc conseiller de ne pas faire les vaccins vivants avant six mois. Précisément, d'autres considérations font déjà du deuxième semestre la meilleure période pour le vaccin anti-variolique. Par contre, la pratique du B.C.G. dès la naissance est assez répandue : il semble donc prudent de la limiter aux cas où c'est strictement indispensable en raison des risques de contamination tuberculeuse.

2.- Dans tous les cas cependant, l'examen et l'interrogatoire prévaccinal sont fondamentaux, ce dernier portant à la fois sur les antécédents personnels et familiaux. Si le moindre doute surgit, une prudente expectative est de mise : le temps viendra confirmer ou infirmer l'hypothèse d'alymphocytose.

3.- En outre, dans les cas douteux, on pourra recourir aux examens complémentaires qu'il est difficile de proposer systématiquement : ils doivent en effet comporter non seulement une numération-formule sanguine et une électrophorèse, mais parfois une immuno-électrophorèse et peut-être une culture de Lymphocytes.

IX.- Cependant aucune de nos méthodes n'est infaillible :

- On peut voir un alymphocytaire dépasser six mois et paraître toujours en bonne santé
- Il peut être destiné à ouvrir la série dans une famille donnée,
- et les examens de laboratoire ont eux-mêmes leurs limites : la lymphocytose et la globulinémie peuvent être d'abord normales et ne s'effondrer que secondairement ; l'agammaglobulinémie n'accompagne pas toujours l'alymphocytose ; enfin l'immuno-électrophorèse, qui permet de détecter plus précocement le déficit humoral, ne dépiste pas les Alymphocytaires purs et n'est d'aucun secours chez le nouveau-né.

X.- Un nouvel accident reste donc possible. Dans ce cas, il semble qu'il y aura tout intérêt à associer, aux médications antimicrobiennes, aux gammaglobulines et au sérum hyperimmunisé, le transfert de lymphocytes provenant de sujets immunisés. Cette technique réussira peut-être à corriger le déficit cellulaire, principal responsable de l'absence de résistance de ces patients.

XI.- Il ne faut cependant pas perdre de vue la rareté de l'Alymphocytose. Les quelques règles ici proposées doivent rendre les accidents vaccinaux encore plus exceptionnels, et une trentaine d'accidents ne saurait être mise en balance avec le service rendu à l'humanité par les centaines de millions de vaccinations qui assurent la gloire de Jenner et de Calmette.

XII.- Enfin dans les familles d'Alymphocytaires connus, et ceci dépasse évidemment la seule question vaccinale, peut-être faut-il proposer une intervention néo-natale systématique pour assurer le diagnostic par biopsie thymique, et un essai de correction par greffe glandulaire : cela semble être la seule chance de survie en cas d'Alymphoplasie. Il se peut d'ailleurs que l'avenir apporte une possibilité de diagnostic à moindre frais, grâce à l'immuno-électrophorèse et à la culture lymphocytaire. Quant à la détection des sujets transmetteurs de la tare, aucune solution ne semble actuellement en vue.

---oOo---

Vu, le Président de Thèse

Prof. Julien MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté

Prof. G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

OUVRAGES CITES

1 - ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE - Révision des contre-indications à la vaccination par le B.C.G. (M. Pilod, rapporteur). Séance du 17 novembre 1964, in Presse Médicale, 1964, 72, 51, p. 3067.

2 - AMLIE R. - Moniliase (Lymphocytophtisie essentielle de Glanzman et Riniker). Annales Pediatrici, 1952, 179, 316-320.

3 - ARIZTIA A., MORENO L., GARCES C. y MONTERO R. - Caso fatal degeneralizacionde B.C.G. Revista chilena de pediatria, 1960, 31, 2, 70-81.

4 - ARIZTIA A., ORELLANA J. und del RIO S. - Bakteriologische Unterzuchungen eines Tuberkelbazillenstammes gezüchtet aus Lungen und Lymphdrüsen eines mit B.C.G. geimpften Kindes. Zeitschrift für Immunitatsforschung, 1931, 70, 3/4, 370-380.

5 - ARNASON B.G., JANKOVIC B.D., WAKSMAN B.H. - Une étude d'ensemble du thymus et de ses rapports avec les lymphocytes et les réactions immunologiques - Blood, 1962, 20, 5, 617-628.

5 bis - BADOUAL J. - Désordres hématologiques observés au cours des carences immunitaires primitives. Thèse Paris 1964, n° 590.

6 - BANG J., ENGBAEK H.C. and NIELSEN E. - Osteomyelitis following B.C.G. vaccin - Acta tuberculosea Scandinavica 1960, 39, 3, 203-208.

7 - BARANDUN S. von und HASSIG A. - Die Bedeutung der humoralen Antikorper für die Infektabwehr - Helvetica Medica Acta 1959, 26, 2, 111-130.

8 - BARANDUN S. von, STAMPFLI K., SPENGLER G.A., RIVA G. und Mitarb - Die Klinik des Antikörpermangelsyndroms - Helvetica Medica Acta 1959, 26, 2 et 3/4, 163-367.

9 - BARBERO G.J., GRAY A., MAC NAIR-SCOTT T.F. and KEMPE C.H. - Vaccinia Gangrenosa treated with hyperimmune vaccinia gammaglobulin - American Journal of Diseases in Childhood, 1954, 88, p. 395 et suiv. ainsi que : Pediatrics 1955, 16, 5, 609-618.

10 - BERNHEIM M., CREYSSEL R., GILLY R. et FOURNIER P. - Agammaglobulinémie congénitale avec Stéatorrhée chez deux jumeaux hétérozygotes de sexes différents. Pédiatrie 1959, 14, 8, 881-886.

11 - BERNHEIM M., FRANCOIS R. et GILLY R. - Les Insuffisances en gammaglobulines (à propos de deux observations d'agammaglobulinémie congénitale). Leur rôle dans les infections du premier âge. Annales de Pédiatrie 1957, 33, 6, 45-52.

12 - BEYER P., OPPERMANN A. et DOLLE F. - Agammaglobulinémie chez un nourrisson atteint de Granulome cutané mycosique. Archives Françaises de Pédiatrie 1965, 22, 1, 53-65.

13 - BIGLER J.A. and SLOTKOWSKI E.L. - Smallpox vaccination with prolonged Vaccinia - Pediatrics 1951, 7, 1, 24-33.

14 - BLATTNER R.J. - Thymus and Immunity - The Journal of Pediatrics 1963, 62, 3, 445-447.

15 - BLATTNER R.J. - Generalized infection by B.C.G. - The Journal of Pediatrics 1964, 65, 2, 311-314.

16 - BLUMENTHAL B. - A case of Cutaneous Tuberculosis;provoked by B.C.G. vaccination ? - Acta Dermato venereologica 1954, 34, 473-481.

17 - BONNEVIER J.O., KILLANDER J., OLDING L. et VAHLQUIST B. Congenital Agammaglobulinaemia in the brother of a boy who died of generalized B.C.G. Infection - Acta Paediatrica Scandinavica 1964, 53, 1, 55-64.

18 - BOUTON M.J., MAINWARING D. and SMITHELLS R.W. - B.C.G. Dissemination in congenital Hypogammaglobulinaemia- British Medical Journal 1963, n° 5344, pp. 1512-1515.

19 - BRUTON O.C. - Agammaglobulinemia - Pediatrics 1952, 9, 6, 722-728.

20 - BRUTON O.C. - A decade with agammaglobulinemia - Journal of Pediatrics 1962, 60, 5, 672-676.

21 - BURNET M.F. - Rôle du thymus et des organes voisins dans l'immunité - British Medical Journal, 1962, n° 5308, 807-811

22 - CALMETTE A. - Réponse à Monsieur Lignières. Bulletin de l'Académie de Médecine, Séance du 23 octobre 1928, pp. 1038-1048.

23 - CALMETTE A. - L'infection bacillaire et la tuberculose - Masson éd., 4ème édit., 1936, pp. 930-948.

24 - CHIARI H. et ZISCHKA W. - Réunion d'anatomo-pathologie, Vienne, 27 Janvier 1959 - Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische anatomie, 1959, 100, 1/2, 105-106.

25 - CLAY A., DUPONT A., ADENIS L. et DEMAILLE A. - Hypoplasie lymphoïde congénitale. Société anatomique de Paris ; section d'Anatomie pathologique ; Séance du 4 janvier 1962 - in Presse Médicale 1962, 70, 28, p. 1414.

26 - CONNOLLY J.H., DICK G.W.A. and FIELD C.M.B. - A fatal case of Progressive Vaccinia - British medical Journal 1962, n° 5288, pp. 1315-1317.

27 - CORBEEL L., LAHEY E. et GUEST G.M. - L'hypogammaglobulinémie chez l'enfant - Archives françaises de Pédiatrie, 1954, 11, 6, 561-578.

28 - COTTIER H. und BARANDUN S. von - Morphologische Pathologie des Antikörpermangelsyndroms - Helvetica Medica Acta 1959, 26, 3/4, 461-539.

29 - COULAUD E. - Etude histologique des altérations cellulaires et des lésions observées chez les animaux d'expérience à la suite des injections intra-veineuses massives de B.C.G. - Annales de l'Institut Pasteur 1927, 41, pp. 286 et suivantes.

30 - CROSBIE W.E. and DOWNIE A.W. - Communication personnelle rapportée par Keidan et coll. (1944).

31 - DEBRE R. et LELONG M. - Hypo- et a- gammaglobulinémie - Traité de Pédiatrie, Flammarion éd. - Mise à jour 1956, pp. 1486 e - 1486 h.

32 - DEINSE F. van et Melle SENECHAL F. - Annales de l'Institut Pasteur 1954, 87, p. 117.

33 - DELAITRE R. et FONTY P. - Un cas d'hypoprotéinémie d'apparence essentielle avec hypogammaglobulinémie chez un enfant de 2 ans - Archives Françaises de Pédiatrie 1954, 11, 6, 641-643.

34 - DELAITRE R., FONTY P., HARTMANN L. et GALLAND J. Evolution et conclusion d'un cas d'agammaglobulinémie congénitale. Archives Françaises de Pédiatrie, 1958, 15, 7, 968-973.

35 - DESPIERRES G., PHELIP H., VIALLIER J. et SABOT A. - Le B.C.G. chez le nourrisson d'après une statistique de 650 vaccinés. Facteurs des incidents et des variations allergiques.- Revue de la Tuberculose 1951, 15, 4/5, 451-454.

36 - DISCHLER W. et RUDALI G. - La thymectomie totale chez le souriceau nouveau-né - Revue française d'Etudes cliniques et biologiques 1961, 6, pp. 88-92.

37 - DONOHUE W.L. - Alymphocytosis - Pediatrics 1953, 11, 129-139.

38 - DVORACEK C., MORES A., NEORAL L. - Generalizovana lymfadenopatie po BCG vakcinaci - Rozhledy v tuberkulose a v nemocech plicnich (Prague) 1959, 19, 2, 107-114.

39 - DZIENISZEWSKA-KLEPACKA A.L. et LEWICKI Z. - Un cas d'infection généralisée et fatale au BCG chez un enfant de 5 mois 1/2 avec dysfonctionnement hormonal. Gruzlica 1958, 26, 1, 43-49, in Thèse de Heitz-Bauer, Strasbourg 1959, pp. 60-62.

40 - ELPHINSTONE R.H., WICKES I.G. and ANDERSON A.B. - Familial agammaglobulinemia - British Medical Journal, 1956, 2, 336-338.

41 - FALKENFLETH G. - Tuberculosis of the knee-joint with T.B. of the B.C.G. type - Nordisk Medicin, 1954, 52, p. 1483.

42 - FALKMER S., LIND A., PLOMAN L. - Fatal Tuberculosis from BCG vaccination - Acta Paediatrica Scandinavica - 1955, 44, 219-236.

43 - FELLANDER M. - Tuberculous osteitis following BCG vaccination - Acta Orthopaedica Scandinavica - 1963, 33, 2, 116-126.

44 - FREYCON F., JEUNE M., LARBRE F. et GERMAIN D. - La lymphocytophtisie essentielle : aplasie lympho-plasmocytaire du nourrisson avec alymphocytose et hypogammaglobulinémie. - Journal de Médecine de Lyon 1961, 42, 982, 147-192.

45 - GALLOWAY W.H. and MAC BEAN L.M. - Generalized Vaccinia - British Medical Journal, 1956, 2, n° 5001, p. 1102 et suiv.

46 - GALLOWAY W.H. and MAC BEAN L.M. - Generalized Vaccinia in Infancy - British Medical Journal, 1958, 2, 490-492.

47 - GARDBORG O., IVERSEN O.H., HESSELBERG I. and TORHEIM J.B. - Generalized BCG infection with fatal course in an infant- Acta Pediatrica Scandinavica 1963, 52, 3, 293-303.

48 - GARVIE J.M. and KENDAL A.C. - Congenital agammaglobulinemia - British Medical Journal, 1961, n° 5225, pp. 548-550.

49 - GIROUD A. et LELIEVRE A. - Eléments d'Embryologie - Paris 1962, Le François édit., pp. 220-221.

50 - GITLIN D. and CRAIG J.M. - The Thymus and other lymphoïd tissus in congenital agammaglobulinemia - Pediatrics 1963, 32, 4 (I), 517-530.

51 - GITLIN D. and JANEWAY C.A. - Agammaglobulinemia : congenital, acquired and transient forms - Progress in Hematology 1956, I, 318-329.

52 - GITLIN D., ROSEN F.S. and JANEWAY C.A. - Delayed hypersensitivity and Homograft survival in a child with thymic alymphoplasia - Pediatrics, 1964, 33, 5 (I), 711-720.

53 - GITLIN D., VAWTER G. et CRAIG J.M. - Alymphoplasie thymique et aleucocytose congénitale - Pediatrics 1964, 33, 2, 184-192.

54 - GLANZMAN E. und RINIKER P. - Essentialle lymphocytophtise- (Ein neues Krankheitsbild an der Saüglingspathologie) - Annales Paediatrici 1950, 175, 1-32.

55 - GOOD R.A. and VARCO R.L. - Successfull homograft of skin in a child with agammaglobulinemia , studies on agammaglobulinemia - Journal of American Medical Association 1955, 157, 9, 713-716.

56 - GOOD R.A., VARCO R.L., AUST J.B. and ZAK S.J. - Transplantation studies in patients with agammaglobulinemia - Annales of New-York Academy of Science - 1957, 64, 882 et suiv.

57 - GOOD R.A. and ZAK S.J. - Disturbances in Gammaglobulin Synthesis as Experiments of Nature - Pediatrics 1956, 18, 109 et suiv.

58 - GOOD R.A., ZAK S.J., CONDIE R.M. and BRIDGES R.A. - Clinical investigations of Patients with Agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia - Pediatric clinics of North America. 1960, 7, pp. 397 et suiv.

59 - GOOD R.A. et coll. - The role of the thymus in development of immunologic capacity in rabbits and mice - Journal of Experimental Medicine, 1962, 116, pp. 773 et suiv.

60 - GORMSEN H. - On the occurence of epithelioïd cells granulomas in the organs of BCG vaccinated human beings. Congrès scandinave de Pathologie, Aarhus, juin 1955.in Acta path. et microb. Scandinavica, 1956, suppl. III, pp. 117-120.

61 - GRABAR P. et BURTIN P. - Analyse immuno-électrophorétique. Encyclopédie médico-chirurgicale, Sang et Organes hématopoïétiques, 1959, 13000 T 10.

62 - HARRIS J.E - Discussion in Ciba Foundation Symposium of cellular aspects of Immunity. Ed. Churchill, Londres, 1960.

63 - HAUDUROY P. et ROSSET W. - "Bécégite" et hamster. Compte-rendu à l'Académie des Sciences, 1951, 232, p. 445.

64 - HAUDUROY P. et ROSSET W. - "Bécégite" et hamster. Compte-rendu à l'Académie des Sciences 1952, 24, p. 234.

65 - HAYLES A.B., STICKLER G.B. and MAC KENZIE B.F. Decrease in Serum gamma-globulins (Agammaglobulinnemia) : report of 3 cases - Pediatrics, 1954, 14, pp. 449 et suiv.

66 - HEITZ- BAUER C. - Etude des accidents signalés dans les suites de la vaccination B.C.G. - Thèse Strasbourg, 1959, n° 9.

67 - HITZIG W.H., BIRO Z., BOSCH H. and HUSER H.J. - Agammaglobulinämie und Alymphocytose. Helvetica Paediatrica Acta 1958, 13, pp. 551 et suivantes.

68 - HITZIG W.H. und WILLI H. - Hereditäre Lympho-plasmocytäre Dysgenesie : "Alymphocytose mit Agammaglobulinämie". Schweizerische Medizinische Wocheschrift, 1961, 91, 52, 1625-1633.

69 - HOLLSTROM V.E. and HARD S. - A fatality from BCG Vaccination. Acta Dermato-Venereologica Scandinavica 1953, 33, 1/2, 159-160.

70 - HONG R., SCHUBERT W.K., PERRIN E. and CLARK D.W. - Antibody Deficiency Syndrom associated with Bêta 2 Macroglobulinemia. Journal of Pediatrics 1962, 61, p. 831.

71 - HORWITZ O. and MEYER J. - The safety record of BCG Vaccination and untoward reactions observed after vaccination. Advances in Tuberculosis Research, 1957, 8, pp. 245-271.

72 - HUTCHINSON J. - Gangrene of skin of body following vaccination. British Medical Journal, 1879, 2, p. 960.

73 - ISRAEL-ASSELAIN R., BURTIN P. et CHEBAT J. - Un trouble biologique nouveau : l'Agammaglobulinémie avec Bêta-2-Macroglobulinémie (Un cas). - Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1960, 76, 13/14, 519-523.

74 - JANEWAY C.A. - Hypogammaglobulinémie et Agammaglobulinémie. Centre International de l'Enfance. Travaux et Documents IX, 1955 : "Les Gammaglobulines et la médecine des enfants" pp. 201-210. (Résumé établi avec l'aide des Drs GITLIN, APT, CRAIG et GOOD).

75 - JENSEN, MORCH et ORSKOV - Annales de l'Institut Pasteur, 1929, 43, p. 785.

76 - JEUNE M., LARBRE F., GERMAIN D. et FREYCON F. - Lymphocytophtisie, Alymphocytose et Hypogammaglobulinémie. Archives françaises de Pédiatrie 1959, 16, I, 14-34.

77 - KEIDAN S.E., MAC CARTHY K. and HAWORTH J.C. Fatal generalized vaccinia with failure of antibody production and absence of serum gammaglobulin. Archives of diseases in Childhood 1953, 28, 138, 110-116.

78 - KELLER H.M. von, und BARANDUN S. von - Die hämatologischen Befunde beim Antikörpermangelsyndrom - Helvetica Medica Acta 1959, 26, 3/4, 368-391.

79 - KEMPE C.H. Studies on smallpox and complications of smallpox vaccination. - Pediatrics 1960, 26, pp. 176 et suivantes.

80 - KOCH F., SCHULTZE H.E. Und SCHWICK G. - Uber angeborene Defekte humoraler und cellularer Abwehr. Zeitschrift für Kinderheilkunde 1961, 85, 3, 227-254.

81 - KOZENOW W. und SCHUMMELFEFER M. - Allgemeiner Lymphocytenschund (Lymphophtysie). Ein beitrag zur pathologie des Fruhen Kindersalters. Klinische Wochenschrift 1953, 31, 1022-1029. ainsi que : Folia Clinica Internacional 1953, 3, 10, 375-382

82 - KOZINN P.J., SIGEL M.M. and GORRIE R. - Progressive vaccinia associated with agamma-globulinemia and defects in immune mechanism. Pediatrics 1955, 16, 5, 600-608.

83 - KRAUS R. - Revista del Instuto Bacteriologico de Chile 1929, I, 4, p. 33.

84 - KULNEFF N., PEDERDEN K.O. Und WALDENSTROM J. - Drei Fälle von Agammaglobulinämie ; ein klinischer, genetischer und physikalisch-chemischer Beitrag zur Kenntnis des Proteinstoffwechsels.
Schweizerische Medizinische Wocheschrift, 1955, 85, 16, 363-368.

85 - KURYLOWICZ W. - Communication personnelle, 24 mars 1965.

86 - LANG N.SCHETTLER G. und WILDHACK R. - Uber einen fall von Agammaglobulinämie und das verhalten parenteral zugeführten radioaktiv markierten gammaglobulins in serum.
Klinische Wochenschrift, 1954, 32, 35/36, 856-863.

87 - LAPLANE R., EURTIN P., CURIONI S., HOUET C., GRAVELEAU D. et LE BALLE J.C. -
Sur un cas d'Agammaglobulinémie atypique. Etude biologique et génétique -
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1962, 38, 25/5, 1485 p. 281 et, 1494 p. 290

88 - LASKI B., SUSS-KORSTAK A. and HILLMAN A. - Cyclic Neutropenia and Agammaglobulinemia - American Journal of Diseases in Childhood 1954, 88, p. 820.

89 - LAURANCE B., CUNLIFFE A.C. and DUDGEON J.A. -
Vaccinia gangrenosa : report of a case of prolonged generalised vaccinia.
Archives of Diseases in Childhood 1952, 27, p. 482.

90 - LIGNIERES J. - Un cas fatal d'Adénite suppurée chez une enfant vaccinée par le B.C.G. ; contamination de sa petite soeur.
Bulletin de l'Académie de Médecine. Séance du 24/7/1928, pp. 870-878.

91 - LIGNIERES J. - Résultats expérimentaux obtenus avec les Bacilles des petites Denise et Marie D... pour la recherche de leur identité avec le B.C.G.
Bulletin de l'Académie de Médecine. Séance du 23/10/1928, pp. 1027-1037.

92 - LITTLE J.R., BRECHTER G., BRADLEY T.R. and COW
Determination of Lymphocyte turnover by continuous infusion of H 3 Thymidine.
Blood, 1962, 19, p. 236.

93 - LOMHOLT S. - Lupus vulgaris developped in the reaction to a Calmette vaccination.
Acta Tuberculosea Scandinavica 1964, 20, 2/4, 136-137.

94 - MANDE R. - Communication personnelle, 21 mars 1965.

95 - MARIE J., BURTIN P., LEFEVRE J. et CORBIN J.L. - Agammaglobulinémies congénitales révélées par une diarrhée prolongée et d'évolution mortelle chez deux nourrissons.
Annales de Pédiatrie, 1961, 37, pp. 183 et suivantes.

96 - MARIE J. et ETIENNE P. - L'Agammaglobulinémie congénitale.-
Annales de Pédiatrie, 1957, 33, 27, 179-190.

97 - MARIE J. et MANDE R. - Développement d'un Lupus tuberculeux sur les scarifications de vaccination au BCG chez un nourrisson en période anté-allergique.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1955, 72, p. 269.

98 - MERKLEN F.P. et MELKI G.R. - Sur la nature et l'évolution ultérieure spontanée des Lupomes développés dans des scarifications de vaccination au BCG.
Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie, 1955, 3, 331-333.

99 - MERKLEN F.P., MELKI G.R. et GUEX J. - Deux cas de Lupomes précocement développés dans des scarifications de vaccination au BCG.
Bulletin de Dermatologie et Syphiligraphie 1955, 1, 39-41.

100 - MEYER J. - A fatal case of tuberculosis produced by BCG.
The American Review of Tuberculosis, 1954, 70, 3, 402-412.

101 - MILLER J.F.A.P. - Immunologic function of the Thymus.
Lancet, 1961, 2, n° 7205, 748-749.

102 - MILLER J.F.A.P. - Immunity and the Thymus.
Lancet 1963, 1, n° 7271, pp 43-45.

103 - MIMOUNI J. - Notre expérience de 3 années de vaccination BCG - S au Centre de l'OPHS de Constantine. Etude des cas observés (25 bécégites).
L'Algérie Médicale, 1951, 55, 8, 1138-1147.

104 - NEZELOF C., Melle JAMMET M.L., LORTHOLARY P., LABRUNE B. et LAMY M.
L'hypoplasie héréditaire du thymus. Sa place et sa responsabilité dans une observation d'aplasie lymphocytaire normoplasmocytaire et normo-globulinémique du nourrisson.
Archives Françaises de Pédiatrie, 1964, 21, 8, 897-920.

105 - OEDING P. et HESSELBERG I. - Infection généralisée par le B.C.G. chez l'homme : recherches bactériologiques.
Acta Tuberculosea Scandinavica - 1954, 29, 3, 180-187

106 - OSTER P. - BCG Abcess in the knee-joint.
Ugeskrift for Laeger., 1953, 115, p. 342.

107 - PEARCE K.M. and PERINPANAYAGAM M.S. - Congenital idiopathic hypogammaglobulinemia.
Archives Diseases in childhood 1957, 32, 165, 422-430.

108 - POLONOVSKI C., COFFIN R., FANDRE R., de FONT-REAULX P., ZITTOUN R. et NAVARRO J.
Agammaglobulinémie du nourrisson d'apparition biologique apparemment retardée.
Archives Françaises de Pédiatrie, 1965, 22, 1, 76-87.

109 - PORTER H.M. - Immunologic studies in congenital agammaglobulinemia with emphasis on delayed hypersensitivity.
Pediatrics 1957, 20, 6, 958-965.

110 - RAMON-GUERRA A.U., QUEIROLO C.A. e TEMESIO N. - Sindromo de Eecegeitis grave, Moniliasis extensiva e Hipogammaglobulinemia familiar - Archivos de Pediatria del Uruguay, 1958, 29, 9, 618-632.

111 - ROSEN F.S. and JANEWAY C.A. - Dangers of vaccination in lymphopenic infants - (Letter to the editor) - Pediatrics 1964, 33, 2, 310-311.

112 - ROSEN F.S., KEVY S., MERLER E., JANEWAY C.A. and GITLIN D. -
Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia : deficiency of 7 - S - gammaglobulins in the presence od elevated 19-S-gammaglobulins - Pediatrics 1961, 28, 2, 182-195

113 - SAENZ A. (fils) - Le vaccin B.C.G. et le Hamster - Annales de l'Institut Pasteur 1955, 89, 1, 83-100.

114 - SEDALLIAN P., BADON A., FAYOLLE J. et Melle ROUCHON - Vaccine généralisée mortelle avec virémie et agammaglobulinémie - Presse médicale 1957, 65, 15, 319-321.

115 - SELIGMANN M. et LAMY M. - Les Agammaglobulinémies - Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Sang et Organes hématopoïétiques, 1962, fasc. 13O22 L 10.

116 - SENECAL J., CAMAIN R., DUPIN H. et COUTURIER P. - Images folliculaires hépatiques après vaccination par le B.C.G. - Bulletins et Mémoires de l'Ecole Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Dakar, 1956, 4, 112-113.

117 - SOMERS K. - Vaccinia gangrenosa and Agammaglobulinaemia - Archives of Diseases in childhood, 1957, 32, 163, 220-225.

118 - STROM L. - A Study of the cutaneous absorption of B.C.G. vaccin labelled with radio-active phosphate in subjects with or without immunity. Acta Tuberculosa Scandinavica 1955 31, p. 141 et suiv.

119 - STROM L. - Expériences concernant l'immunité anti-tuberculeuse effectuées à l'aide du B.C.G. radio-actif - Semaine des Hôpitaux de Paris 1956, 32, 202-203.

120 - STROM L. et RUDBACK L. - On labelling tubercle bacteria with radioactive phosphorus - Acta Tuberculosa Scandinavica 1949, supp. 21, 98-101.

121 - TCHERDAKOFF P. - Le rôle du thymus dans l'immunité. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Sang et organes hématopoïétiques, 1964, feuilles roses 13022 T 10, pp 2-4.

122 - THRAP-MEYER H. - Infection généralisée par le B.C.G. chez l'homme : étude clinique - Acta Tuberculosea Scandinavica 1954, 29, 3, 173-179.

123 - TOELER R., und COTTIER H. - Familiäre lymphopenie mit Agammaglobulinämie und schwerer moniliasis - Helvetica Paediatrica Acta, 1958, 13, 4, 313-338.

124 - VAAL O.M. de, and SEYNHAEVE V. - Reticular dysgenesia - Lancet 1959, 2, pp. 123 et suiv.

125 - VORTEL V. - Pathologie du vaccin B.C.G. - The American Review of Respiratory Diseases, 1962, 86, 3, 336-349.

126 - VRIES M.J. de, VAN PUTTEN L.M., BALWER M., et VAN BEKKUM D.W. - Lésions suggérant une activité auto-immune chez des souris atteintes de "runt disease" après thymectomie néo-natale - Revue française d'Etudes Cliniques et Biologiques, 1964, 9, pp. 381 et suiv.

127 - WAALER E. et OEDING P. - Infection généralisée par le BCG chez l'homme : constatations d'autopsie - Acta Tuberculosea Scandinavica 1954, 29, 3, 188-192.

128 - WAKSMAN B.H., ARNASSON B.G. and JANKOVIC B.D. - Rôle of the thymus in immune reactions in rats - Journal of Experimental Medicine 1962, 116, pp. 177 et 187.

129 - WHITE C.M. - Vaccinia gangrenosa due to hypogammaglobulinaemia - Lancet 1963, 1, 969-971.

130 - WOLK - Tuberculosearzt - 1952, 6, 23.

AUTRES OUVRAGES CONSULTES

ARON E., VARGUES R., GROUSSIN P. et MICHON J. - Les Agamma- et hypogammablobulinémies. - Presse Médicale, 1963, 71, 54, 2625-2627.

BEAUVIEUX Y.J. - Apports expérimentaux à la physiologie du thymus. - Presse Médicale, 1963, 71, 27, 1367-1370.

BERNARD R., COIGNET J., CASAMATA G. & GERIN E. - Un nouveau cas de Lymphocytophtisie avec hypogammaglobulinémie à manifestations respiratoires prédominantes. - Archives françaises de Pédiatrie, 1963, 20, 5, pp. 639 et suiv.

BESSIS M, et BINET J.L. - Ultra-structure et fonctions du Lymphocyte normal. - Presse médicale. 1961, 69, 49, p. 2225.

BINET J.L., et BERNARD J. - Les cellules immunologiquement compétentes - Presse Médicale, 1963, 71, 8, p. 424.

BRETON A., WALBAUM R., BONIFACE L., GOUDEMAND M., et DU PONT A. - Lymphocytophtisie avec dysgammaglobulinémie chez un nourrisson. - Archives Françaises de Pédiatrie, 1963, 20, 2, 131-146.

BURTIN P., BUFFE D., GRABAR P., Melle GUILBERT B. et Melle TERNYCK T. -Hypogammaglobulinémie atypique - Annale de l'Institut Pasteur, 1964, 106, 4, 519-542.

CANLORBE P. - Thymus - Encyclopédie Médico-Chirurgicale Pediatrie - 4104 A^{10} .

CLAVERIE P., DALOUS A., BENAZET J., SOLOMIAC et LACASSIN - Agammaglobulinémie congénitale. Echec de la thérapeutique - Archives Françaises de Pédiatrie, 1957, 19, 8, pp. 885 et suiv.

COLIN J. et POLONOVSKI C. - Explorations biologiques en pédiatrie L'Expansion Ed. Paris, 2° Ed. 1963, pp. 242-271

COURY C. et SCHIMMEL H. - La fonction immunologique du thymus (acquisitions récentes). Presse Médicale, 1963, 71, 27, 1371-72.

Mme CZYZEWSKA J. Mme BELDA-MICHALAK J. et RUDKOWSKI Z. A propos du syndrome familial de carence en anticorps. Archives Françaises de Pédiatrie, 1964, 21, 8 - 973-985.

DEINSE F. van. Quelques réflexions au sujet de quatre décès apparemment dûs à la vaccination B.C.G. - Revue de la Tuberculose, 1956, 20, 1/2, 44-50.

EYSSERIC G., RABAUD P., BERAUD P. & FOURNIER-CARRIE M. Agammaglobulinémie avec purpura nécrotique et forte lymphocytose chez un nourrisson. Archives Françaises de Pédiatrie, 1960, 17, 6, 772-783.

GANSSLEN M. - Konstitutionelle familiäre Neutropenie - Klinische Wochenschrift. 1941, 20, 922-926

HARALDSSON S. - Osteitis tuberculosa fistulosa following vaccination with B.C.G.-Strain. -Acta Orthopedica Scandinavica, 1959, 29, 2, 121-133.

IMERSLUND O. and JONSÈN T. - Lupus vulgaris and multiple bone lesions caused by B.C.G. - Acta Tuberculosa Scandinavica , 1954, 30, 116-123.

INSTITUT DE LA VACCINE - Virus Vaccinal et Vaccination antivariolique. Archives de l'Institut de la Vaccine, pp. 72-73.

JEAN R. - Hypo ou Agammaglobulinémie isolée chez l'enfant. - Presse Médicale, 1953, 61, 828-829.

MARTIN N.H. - Agammaglobulinémie ; Triangle, 1957, 2, 8, 297-305

MORBAK A. - Osteitis of the ulnae after B.C.G.-Vaccination. Nordisk Medicin, 1954, 52, 1482-1483

PAPPENHEIMER A.M. - The delayed hypersensitivity state and its possible role to antibody formation - in NAJJAR V.A. : Immunity and virus infection, Wiloy Ed. New-York, 1959, p. 26.

RAPOPORT M.D. - Agammaglobulinémie. Défaut de bêta-2-globuline avec paralysie de l'immunologie. in NELSON W.E. : Traité de Pédiatrie, Maloine Ed. Paris, 7° Ed. 1961, pp. 284-285.

REVUE DU PRATICIEN :
- 1er Mai 1958 : Vaccinations préventives
- 21 Avril 1958 : Immunité et infections
- 11 Mai 1960 : Immunopathologie
- 1er Mai 1964 : Le Lymphocyte et ses maladies

ROHMER P. - La pathologie du B.C.G. - Strasbourg Médical, 1957 8, 2, 113-115.

ROPARTZ C. - Les systèmes héréditaires des Gamma-Globulines humaines - Annales de Biologie clinique, 1964, 22, 5/6, 445-473

ROYER P. & CORBEEL L. - Origine et métabolisme des Gamma-Globulines in "Les Gamma-Globulines et la Médecine des Enfants", Travaux et Documents du Centre International de l'Enfance, 1955, 9, 111-129.

ROYER P. & CORBEEL L. - Les modifications de la gamma-globulinémie ; leur intérêt en Pédiatrie. Semaine des Hôpitaux, 1956, 32, pp. 106 et suiv.

SANDKUHLER S. et SEITZER K. -Schweizerische Medizinische Wocheschrift, 1952, p. 103.

SVENKERUD R. - Etude des bâtonnets acido-alcoolo résistants isolés des processus inflammatoires au niveau des os chez un enfant vacciné par le B.C.G. - Acta Tuberculosea Scandinavica 1955, 31, 1, 84-91.

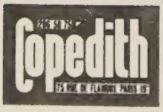
TOBLER R. - Frühkindliche transitorische Agammaglobulinémie. Helvetica Paediatrica Acta, 1958, 13, 4, 339-346

TULLIS J.L. - Blood cells and plasma proteins - Acad. Pr. Im. 1953

USTVEDT H.J. - Les réactions courantes et rares à l'inoculation du B.C.G. chez l'enfant. American Review of Tuberculosis, 1956 74, 2, 32-42.

WALLGREN V.A. - Einige Probleme des Calmetteschen Impfung. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1961, 86, 3, 106-111.

X... Aperçus nouveaux sur la physiologie du Thymus. Horizons Médicaux, 1965, 121, 3-6.


Copedith